

Université de Montréal

**Applications du tomodensitomètre à double énergie en
radio-oncologie**

par

Andréanne Lapointe

Département de physique
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en physique

23 avril 2018

© Andréanne Lapointe, 2017

SOMMAIRE

L'information supplémentaire obtenue à partir du tomodensitomètre à double énergie (DECT) ouvre de nouvelles possibilités dans le domaine de la radio-oncologie, et ce sans soumettre le patient à de la radiation ionisante supplémentaire. Cette thèse vise à développer de nouvelles applications pour cet appareil d'imagerie afin d'éventuellement améliorer les traitements de radiothérapie. Dans certaines situations, l'utilisation d'un agent de contraste iodé est requise lors d'examen d'imagerie par tomodensitométrie. Il permet de mieux visualiser certaines zones cibles, par exemple la région tumorale, grâce à la présence d'un élément à haut numéro atomique, l'iode, qui atténue fortement les rayons X. Le premier but de cette étude a donc été de développer et comparer des méthodes pour extraire la concentration d'iode ainsi que des paramètres physiques nécessaires au calcul de dose à partir d'images DECT en présence d'agent de contraste. Les méthodes développées dans cet article pourront éventuellement permettre d'utiliser directement des images de tomodensitométrie avec agent de contraste pour la planification de traitement de radiothérapie réduisant ainsi la dose d'imagerie délivrée au patient. Le second but a été d'utiliser la concentration de l'agent de contraste extraite à partir des méthodes précédentes comme indicateur de la perfusion et de comparer cette information avec celle obtenue par l'étalon d'or clinique, la tomographie par émission monophotonique. La preuve de concept est effectuée sur cinq patients atteints du cancer du poumon. La perfusion acquise directement lors de l'examen d'imagerie pré-traitement, pourrait permettre d'optimiser les plans de traitement des patients atteints du cancer du poumon afin d'éviter les zones pulmonaires les plus fonctionnelles. Finalement, le dernier papier présenté dans cette thèse vise l'élaboration d'une méthodologie pour évaluer

les changements fonctionnels pulmonaires provoqués par un traitement de radiothérapie pour le cancer du poumon à partir d'image DECT avec agent de contraste. Une étude longitudinale sur une petite cohorte de quatre patients a permis de tester la démarche proposée.

Mots-clés : Tomodensitomètre à double énergie, radiothérapie, images virtuellement sans contraste, agent de contraste, iode, fonction pulmonaire

SUMMARY

The additional information obtained from dual energy computed tomography (DECT) offers new possibilities in the field of radiation oncology without subjecting patients to additional ionizing radiation. This thesis aims to develop new applications for this imaging modality for the improvement of radiotherapy treatments. In certain circumstances, the presence of an iodine-based contrast agent is required during a computed tomography (CT) imaging exam. Visualization of target volumes, such as the tumor, is improved due to the presence of an element with a high atomic number, iodine, which strongly attenuates the X-rays. The first objective of this thesis is to develop and compare methods for extracting iodine concentration as well as physical parameters necessary for dose calculation from DECT images in the presence of a contrast agent. The methods developed in this paper may eventually allow the direct use of contrast-enhanced DECT images for radiotherapy treatment planning and thus eliminate an imaging exam. The second objective is to exploit the contrast agent concentration maps as an indicator of lung function and to compare it with the clinical gold standard, SPECT/CT. The proof of concept is performed on five patients with lung cancer. The information acquired directly during the pre-treatment CT scan could further optimize patient treatment plans for lung cancer to avoid parts of the most functional lung areas. Finally, the last paper presents a methodology to evaluate the pulmonary function changes caused by radiotherapy treatment for lung cancer from DECT image with contrast agent. A longitudinal study of a small four patients cohort made it possible to test the proposed procedure.

Keywords : Dual energy computed tomography, radiotherapy, virtual non contrast scan, contrast agent, iodine, pulmonary function

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	iii
Summary	v
Liste des figures	xv
Liste des tableaux	xix
Liste des sigles	xxi
Remerciements	xxiii
Introduction	1
0.1. La radiothérapie	1
0.2. Interactions photon-matière	2
0.2.1. Coefficient d'atténuation linéaire	2
0.2.2. Section efficace électronique	3
0.2.2.1. Diffusion Rayleigh	4
0.2.2.2. Effet photoélectrique	4
0.2.2.3. Effet Compton	5
0.2.2.4. Création de paires	6
0.3. Tomodensitométrie à rayons X	6
0.3.1. Technique de reconstruction	6
0.3.2. Rôles du tomodensitomètre en radiothérapie	8

0.3.2.1. Le CT de planification.....	9
0.3.2.2. Calcul de la densité électronique.....	10
0.3.3. Les agents de contraste en tomodensitométrie.....	11
0.4. Tomodensitomètre à double énergie.....	12
0.5. Buts de l'étude.....	14
Chapitre 1. Rôle du tomodensitomètre à double énergie en radiothérapie	
15	
1.0.1. Amélioration des calculs de dose.....	15
1.0.2. Image virtuellement sans contraste.....	17
1.0.3. Caractérisation des tumeurs.....	18
1.0.4. Stratégie de réduction d'artéfact de durcissement de faisceau et métallique	
20	
Chapitre 2. Introduction à l'article 1.....	23
2.1. Décomposition à deux matériaux.....	23
2.2. Décomposition à trois matériaux.....	25
2.3. Mise en contexte de l'article.....	27
2.4. État de soumission.....	30
2.5. Contributions et permissions des auteurs.....	30
Chapitre 3. Robust quantitative contrast-enhanced dual-energy CT for radiotherapy applications.....	33
3.1. Abstract.....	34
3.2. INTRODUCTION.....	35

3.3. Theory	38
3.3.1. Material decomposition for DECT	38
3.3.1.1. Reduced Hounsfield units	38
3.3.1.2. Two-material decomposition	39
3.3.1.3. Three-material decomposition	41
3.3.1.4. Eigentissue decomposition	42
3.3.2. Virtual non-contrast image	44
3.3.3. Stoichiometric calibration adapted for the presence of iodine	44
3.4. MATERIALS AND METHODS	46
3.4.1. Theoretical calculations	46
3.4.1.1. Simulation environment	46
3.4.1.2. Quantities relevant to radiotherapy	48
3.4.2. Experimental environment	48
3.4.2.1. Dual energy CT scans	48
3.4.2.2. Experimental stoichiometric calibration	49
3.4.2.3. Clinical examples	50
3.4.2.4. Uncertainty analysis	51
3.5. RESULTS	51
3.5.1. Theoretical validation and performance comparison	51
3.5.2. Stoichiometric experimental calibration	52
3.5.3. Clinical examples	54
3.6. DISCUSSION	55
3.7. CONCLUSION	59
ACKNOWLEDGEMENTS	60

Chapitre 4. Introduction à l'article 2.....	61
4.1. Système respiratoire	61
4.2. Imagerie fonctionnelle du poumon	62
4.3. Traitement de cancer du poumon en radiothérapie	63
4.4. Mise en contexte de l'article	65
4.5. Contributions et permissions des auteurs.....	67
4.6. Permission de l'éditeur.....	68
4.7. Article en annexe.....	68
4.7.1. Contribution à l'article	70
4.7.2. Permission des coauteurs	70
4.7.3. Permission de l'éditeur.....	71
 Chapitre 5. Article 2 : Assessing lung function using contrast-enhanced dual energy computed tomography for potential applications in radiation oncology	 73
5.1. Abstract.....	74
5.2. Introduction.....	76
5.3. Materials and Methods	77
5.3.1. Clinical protocol.....	77
5.3.2. Calculation of the differential function	79
5.3.2.1. SPECT/CT method.....	79
5.3.2.2. DECT method	80
5.3.2.3. SECT method.....	81

5.3.3. Extraction of the iodine concentration	81
5.3.4. Functional dose volume histogram	83
5.4. Results	84
5.5. Discussion	86
5.6. Conclusion	91
Acknowledgements	92
Chapitre 6. Mise en contexte : Article 3	93
6.1. Recalage d'image	93
6.1.1. Modèle de transformation	94
6.1.2. Mesure de similarité	95
6.1.3. Stratégie d'optimisation	96
6.2. Mise en contexte de l'article	97
6.3. État de soumission	98
6.4. Contributions et permissions des auteurs	98
Chapitre 7. Article 3 : The effect of radiation dose on lung function after radiotherapy using dual-energy computed tomography ...	101
7.1. Abstract	102
7.2. Introduction	103
7.3. Materials and Methods	105
7.3.1. Patients	105
7.3.2. Radiation therapy	105
7.3.3. Data acquisition	106

7.3.4. Proposed framework.....	106
7.3.4.1. Lung and lobe segmentation.....	106
7.3.4.2. Iodine map extraction.....	107
7.3.4.3. Registration between pre- and post-treatment images.....	107
7.3.4.4. Functional metrics.....	108
7.3.4.5. Functional metrics.....	110
7.4. Results.....	110
7.5. Discussion.....	112
7.6. Conclusion.....	117
Acknowledgements.....	117
Conclusion.....	119
Bibliographie.....	125
Annexe A. Phase I-II Study of Dual-Energy Computed Tomography (DECT) for Assessment of Pulmonary Function in Radiotherapy Planning.....	A-i
A.1. Abstract.....	A-iii
A.2. Introduction.....	A-iv
A.3. Material and methods.....	A-v
A.3.1. Patient population.....	A-v
A.3.2. Planning CT, DECT and SPECT/CT.....	A-vi
A.3.3. Radiotherapy.....	A-vii
A.3.4. Iodine map vs. SPECT/CT.....	A-viii
A.3.5. Whole lung vs. functional lung dosimetry.....	A-ix

A.3.6. Statistics.....	A-x
A.4. Results	A-x
A.4.1. Patients and treatments characteristics.....	A-x
A.4.2. DECT-iodine map vs. SPECT/CT for lung function assessment	A-xi
A.4.3. Whole lung vs. functional lung dosimetry	A-xiii
A.5. Discussion	A-xiv
A.6. Conclusion	A-xviii

LISTE DES FIGURES

0.1	Schéma d'un CT avec la source de rayons X et la série de détecteurs	2
0.2	Coefficients d'atténuation massique de l'iode (à gauche) et de l'eau (à droite) à partir des données XCOM.	4
0.3	Schéma du principe de la reconstruction tomographique	7
0.4	Volumes ICRU	9
0.5	Exemple d'une courbe HU-ED	11
0.6	Comparaison d'une image CT avec et sans agent de contraste	12
0.7	Représentation schématique du fonctionnement d'un CT à double source	13
1.1	Segmentation des tissus pour le calcul de dose en Monte Carlo	17
1.2	Image VNC sur un cas clinique	18
1.3	Artéfacts de durcissement de faisceau et métallique	22
2.1	Performance théorique de la décomposition à 2 matériaux dans un échantillon théorique de rein.	26
2.2	Accord des coauteurs pour l'article <i>Robust quantitative contrast-enhanced dual-energy CT for radiotherapy applications.</i>	31
3.1	Stoichiometric calibration technique involving the Omnipaqué-240 contrast agent : (a) contrast-agent electron fraction, and (b) VNC electron density relative to water	53

3.2	Statistical distribution of the electron densities of soft tissues in the prostate case (patient #1).....	54
3.3	Delineation of structures by the radiation oncologist of the head and neck case.....	55
3.4	HU-HU histogram representation of DECT data for the prostate case (patient #1), not involving contrast agent.....	57
4.1	Représentation de l'anatomie du poumon [1].....	62
4.2	Représentation des alvéoles [1].....	63
4.3	Projection du niveau de perfusion pulmonaire prise à partir d'une caméra gamma.....	64
4.4	Accord des coauteurs pour l'article <i>Assessing lung function using contrast-enhanced dual energy computed tomography for potential applications in radiation oncology</i>	69
4.5	Accord des coauteurs pour l'article <i>Phase I-II study of dual-energy computed tomography (DECT) for assessment of pulmonary function in radiotherapy planning</i>	71
5.1	A 3D rendering of the entire lungs (patient 2) showing the segmented lobes delineated on both DECT (top left) and SPECT/CT (top right) datasets. ...	80
5.2	Example for a mixed CT image (patient 4), where the area not contributing to the lung function is segmented by thresholding ($\tau = -250$ HU).	81
5.3	CT images with superposed functional maps (red colormap) extracted from both DECT and SPECT/CT methods.....	88
5.4	Correlation of δF for every lobe extracted using DECT and SECT in function of δF from SPECT/CT.	89

5.5	Dose volume histograms and functional dose volume histograms	90
6.1	Schéma du processus de recalage utilisé par ANTs	96
6.2	Accord des coauteurs pour l'article <i>The effect of radiation dose on lung function after radiotherapy using dual-energy computed tomography.</i>	100
7.1	CT images with functional maps.....	113
7.2	Comparison of functional features for all pulmonary lobes.....	114
7.3	Relative and normalized functional response in five dose ranges.	115
A.1	Coronal slice showing manual segmentation of lung lobes on (A) DECT and (B) SPECT/CT.	A-viii
A.2	Coronal slice showing lung volume divided into 6 functional sub-volumes with increasing iodine content.....	A-ix
A.3	DECT-iodine map (A) and corresponding SPECT/CT map (B) in a patient with known COPD showing a large perfusion deficit in the superior lobe of the right lung.....	A-xii
A.4	Linear correlation between DECT-iodine map and SPECT/CT lobar function	A-xii

LISTE DES TABLEAUX

3. I	Summary of parameters used for the simulated performance comparison.....	47
3. II	Details of the diluted solutions of Omnipaque-240.	49
3. III	Theoretical calculations of the mean and the standard deviation of errors in VNC electron density and in electron fraction of the contrast agent	52
3. IV	Mean error (bias) and root mean square (RMS) error of physical parameters relevant to dose calculation	53
3. V	Comparison of HUs and electron density values for five different structures of the head and neck case	56
5. I	Comparison of functional and anatomical features for all patients	87
7. I	Patient and treatment characteristics	105
7. II	Dosimetric features of four selected patients.	112
A. I	Patients and treatments characteristics.....	A-xi
A. II	Results : DECT vs. SPECT/CT- derived lobar function and summary of whole lung vs. functional lung dosimetry.	A-xiii

LISTE DES SIGLES

AAPM *American association of physicists in medicine*
ALARA *As low as reasonably achievable*/Aussi bas que raisonnablement possible
CHUM Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CT *Computed tomography*/ Tomodensitomètre
CTV *Clinical target volume*/ Volume-cible clinique
DVH *Dose-Volume Histogram*/ Histogramme dose-volume
DECT *Dual energy computed tomography*/ Tomodensitométrie à double énergie
ETD *Eigentissue decomposition*/ Décomposition en eigentissues
FOV *Field of view*/ Champ de vue
GTV *Gross tumor volume*/Volume tumoral macroscopique
HU *Hounsfield Unit*/ Unité de Hounsfield
IMRT *Intensity modulated radiation therapy*/ Radiothérapie avec modulation d'intensité
IRM Imagerie par résonance magnétique
kVp *Kilovoltage peak*/ Tension maximale
Linac Accélérateur linéaire
OAR Organe à risque
PCA *Principal Component Analysis*/ Analyse en composantes principales
PTV *Planning target volume*/ Volume-cible planifié
SBRT *Stereotactic Body Radiation Therapy*/ Radiothérapie stéréotaxique appliquée au corps entier
SECT *Single energy computed tomography*/ Tomodensitométrie à simple énergie
SPECT/TEMP *Single photon emission computed tomography*/Tomographie par émission monophotonique
TPS *Treatment Planning Systems*/ Système de planification de traitement
VNC *Virtual Non-contrast*/ Virtuellement sans contraste

REMERCIEMENTS

Au CHUM

J'aimerais tout d'abord remercier Jean-François Carrier, mon directeur de recherche, grâce à qui j'ai eu l'occasion de travailler sur un projet stimulant ainsi que pour sa confiance tout au long de mon doctorat. Je tiens également à remercier mon co-directeur Stéphane Bedwani pour son écoute et ses précieux conseils. Merci également à Hugo Bouchard qui m'a enseigné et dirigé avec beaucoup de gentillesse et de patience. Ma gratitude va également à tous les physicien(ne)s et médecins du centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) pour leur précieuse aide. En particulier, merci à Karim Zerouali, Charles Martel et Danis Blais pour leur contribution très appréciée à ce travail. Je voudrais aussi remercier le Docteur Houda Bahig avec qui la collaboration scientifique aura été extrêmement agréable et fructueuse! Mes remerciements vont également à tous mes collègues et amis étudiants en physique médicale que j'aurai eu la chance de côtoyer durant mon doctorat : Charlotte, Nicolas, Vincent, Esther, Caroline, Daniel, Jasmine, Yunuen et Yan. Je porte une mention spéciale à Alexandra, Alexandre et Arthur qui m'auront supporté et fait rire pendant plus de trois ans et à Mikaël également pour son soutien lors de l'écriture de ma thèse!

Remerciements personnels

Mes derniers remerciements vont évidemment à toute ma famille, mes parents et amis proches. Je leur dis merci pour leurs soutiens et encouragements tout au long de ces trois années. Merci également à François, mon conjoint, qui n'a jamais douté une seule seconde de moi et m'a soutenu sans relâche.

INTRODUCTION

0.1. LA RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie est une méthode de traitement du cancer visant l'utilisation de la radiation souvent utilisée en complémentarité avec d'autres méthodes, incluant la chirurgie et la chimiothérapie. Son but est de détruire les cellules tumorales à l'aide de rayonnement ionisant en bloquant leur capacité à se reproduire tout en épargnant les tissus sains. Il existe présentement quatre différentes branches de la radiothérapie que l'on peut utiliser en fonction des caractéristiques du cancer : la curiethérapie, la radiothérapie métabolique, la radiochirurgie et la radiothérapie externe. Dans le cadre de cette thèse, nous nous concentrerons uniquement sur cette dernière qui vise l'utilisation d'appareils de traitement utilisant une source de radiation externe dirigé vers la région tumorale du patient. Pour ce faire, on fait principalement usage d'accélérateurs linéaires cliniques, nommés *linacs*. Ceux-ci accélèrent des électrons dans un guide d'onde à des énergies variant entre 4 et 35 MeV permettant la production de faisceaux d'électrons ou de photons.

Une composante essentielle du traitement des patients en radiothérapie est l'identification précise de l'étendue de la zone tumorale à l'aide d'appareils d'imagerie. Le patient doit passer à travers une série d'examens médicaux, dont un avec un tomodensitomètre à rayons X (*Computed Tomography*, CT) qui permet de récolter des données anatomiques et physiques nécessaires à la planification du traitement de radiothérapie. Une source de rayons X produisant un spectre polyénergétique de photons pour des énergies variant entre 25 et 150 keV, tourne autour de l'objet imagé alors que les photons traversent les tissus. Une portion des

rayons X interagissent avec la matière et est atténuée tandis que le reste atteint le détecteur tel que représenté à la figure 0.1.

0.2. INTERACTIONS PHOTON-MATIÈRE

Alors qu'un objet est traversé par un faisceau de rayons X, les photons du faisceau interagissent par divers processus avec les atomes du matériau en fonction de la section efficace du type d'interaction. Ces phénomènes sont responsables de l'atténuation du faisceau de photons qui est décrite par le coefficient d'atténuation [2]. Les interactions des photons avec la matière ont également pour conséquence de déposer de l'énergie dans les tissus, un phénomène exploité par la radiothérapie avec l'aide du linac.

0.2.1. Coefficient d'atténuation linéaire

Les photons du faisceau sont plus ou moins atténués en fonction de la densité et de la nature du matériau qu'ils traversent. Le contraste de l'image CT est généré par les différences d'atténuation qui sont décrites par le coefficient d'atténuation linéaire du milieu μ composant chaque voxel. Généralement exprimé en cm^{-1} , ce coefficient permet d'exprimer la fraction de photons qui est retirée d'un faisceau monoénergétique par unité d'épaisseur du médium. On a donc :

$$N = N_0 e^{-\int_S \mu(x) dx} \quad (0.2.1)$$

où N_0 et N sont respectivement le nombre de photons incidents et transmis sur un chemin S traversé dans un milieu hétérogène pour une énergie donnée. De la même manière, cette formulation peut être adaptée pour un faisceau polyénergétique qui correspond mieux à la

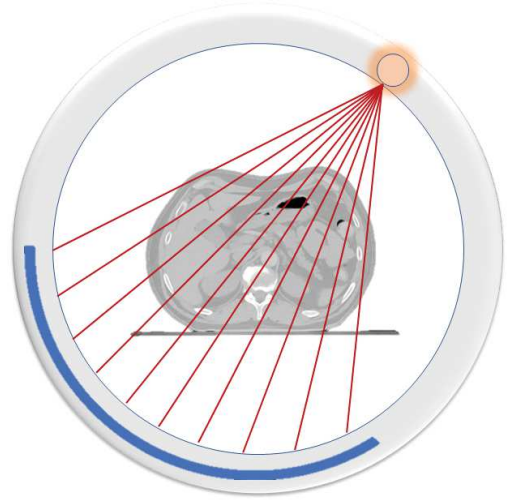


FIGURE 0.1. Schéma d'un CT avec la source de rayons X et la série de détecteurs.

réalité physique d'un CT :

$$N = \int_0^{E_{\max}} N_0(E) e^{-\int_S \mu(E,x) dx} dE \quad (0.2.2)$$

où E_{\max} est l'énergie maximale atteinte par le faisceau de photon.

0.2.2. Section efficace électronique

La probabilité d'interaction d'un photon est décrite par la section efficace électronique σ_e exprimée en unité de surface par électron du matériau atténuateur. Aux énergies utilisées en radiologie, soit entre 25 et 150 keV, deux types d'interactions sont dominants : l'effet photoélectrique et la diffusion Compton, la diffusion Rayleigh ayant une contribution plus marginale. En radiothérapie, avec des énergies pouvant atteindre jusqu'à 24 MeV, la contribution de la création de paires s'ajoute à celle de la diffusion Compton. Dans le cas le plus général, il est donc possible de décomposer la section efficace électronique totale du milieu de la manière suivante :

$$\sigma_e = \sigma_{e,\text{Rayleigh}} + \sigma_{e,\text{Photoélectrique}} + \sigma_{e,\text{Compton}} + \sigma_{e,\text{Paires}} \quad (0.2.3)$$

où les différents termes représentent les sections efficaces électroniques correspondant à chaque type d'interaction.

À partir de la densité électronique n_e définie par le nombre d'électrons par unité de volume, le coefficient d'atténuation linéaire du matériau est relié à la section efficace électronique à une énergie donnée E par la relation suivante [3]

$$\mu(E) = n_e \sigma_e(E). \quad (0.2.4)$$

Les deux graphiques présentés à la figure 0.2 permettent de comparer les coefficients d'atténuation massique, soit μ/ρ , pour l'eau, le principal constituant du corps humain, et l'iode, un agent de contraste utilisé en CT. Les quatre différents modes d'interaction, l'effet photoélectrique, la diffusion Compton, la diffusion Rayleigh et la création de paires sont tous représentés pour des énergies de photons rencontrées en physique médicale.

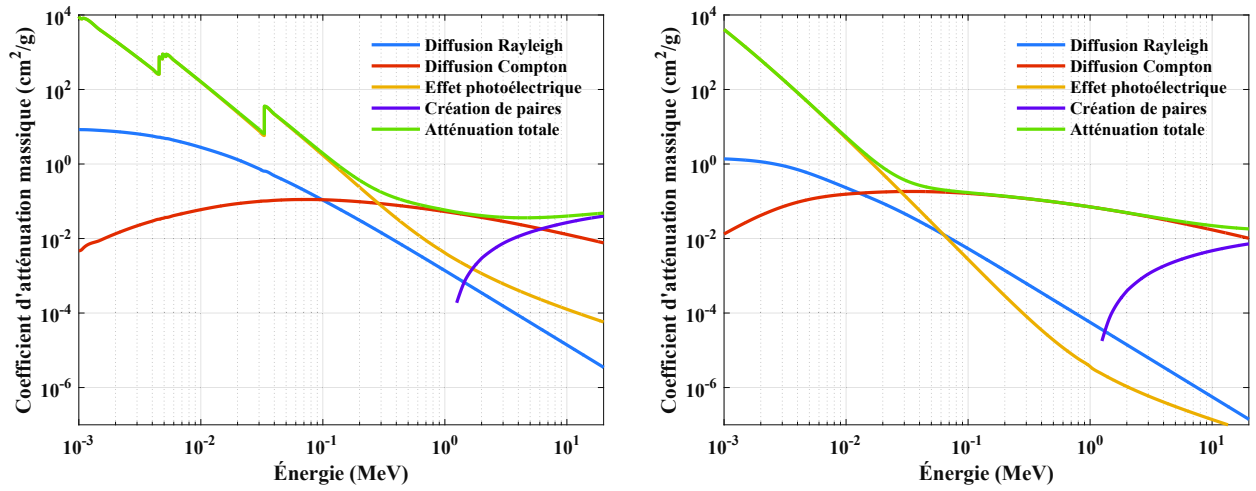


FIGURE 0.2. Coefficients d'atténuation massique de l'iode (à gauche) et de l'eau (à droite) à partir des données XCOM [4].

0.2.2.1. Diffusion Rayleigh

La diffusion Rayleigh ou diffusion cohérente, survient lorsqu'un photon interagit avec un atome de dimension plus faible que sa longueur d'onde. Le photon est alors absorbé par l'atome qui deviendra excité. Pour revenir à son état stable, il émet un photon de même énergie, mais dans une direction légèrement différente. La diffusion Rayleigh est majoritairement présente à de basses énergies entre 15 et 30 keV.

0.2.2.2. Effet photoélectrique

L'effet photoélectrique survient lorsque l'énergie d'un photon est complètement transférée à un électron de couche interne. Il est éjecté de l'atome avec une énergie correspondante à celle du photon moins son énergie de liaison à l'atome. Une telle interaction a une section efficace électronique proportionnelle à Z^k/E^n avec $k \in [3,4]$, $n \in [3,3.5]$ où Z est le numéro atomique et E est l'énergie du photon incident [5]. La dépendance en Z et en E est obtenue empiriquement. De plus, l'occurrence de l'effet photoélectrique est également dépendante de l'énergie de liaison de l'électron éjecté qui est unique au type d'atome. La probabilité d'absorption augmente radicalement alors que l'énergie du photon surpasse celle de l'énergie de liaison de l'électron formant ainsi la présence de pics caractéristiques.

Les agents de contraste utilisés en tomodensitométrie tirent avantage de l'effet photoélectrique grâce à la présence d'atomes avec un numéro atomique élevé. Ils permettent ainsi d'obtenir d'excellents contrastes avec les tissus mous environnants. L'iode, fréquemment utilisé comme élément radio-opaque dans la composition d'agents de contraste, possède un numéro atomique de 53. La figure 0.2 présente les graphiques du coefficient d'atténuation massique, soit μ/ρ , un paramètre qui permet d'exprimer l'atténuation indépendamment de la densité du matériau. On observe une proportion nettement supérieure de l'occurrence de l'effet photoélectrique avec la présence de pics caractéristiques à 33.2 keV pour l'électron de la couche K et environ 4.85 keV pour la couche L . Les pics de l'eau étant d'une énergie beaucoup plus faible, soit 0.0136 et 0.533 keV respectivement pour l'hydrogène et l'oxygène, ils ne sont pas visibles sur le graphique.

0.2.2.3. Effet Compton

Interaction prédominante dans les tissus mous aux énergies diagnostiques et pour les traitements de radiothérapie, l'effet Compton se produit lorsqu'un photon possède suffisamment d'énergie pour éjecter un électron faiblement lié au noyau. Le photon est alors dévié de sa trajectoire et perd du même coup une partie de son énergie. La section efficace électronique de ce type d'interaction est approximée par le modèle de Klein–Nishina qui suppose que l'électron cible est au repos et libre :

$$\sigma_{e,\text{Compton}} = 2\pi r_e^2 f_{\text{KN}}(E) \quad (0.2.5)$$

où r_e est le rayon classique de l'électron et

$$f_{\text{KN}}(E) = \frac{1 + \epsilon}{\epsilon^2} \left[\frac{2(1 + \epsilon)}{1 + 2\epsilon} - \frac{\ln(1 + 2\epsilon)}{2\epsilon} \right] + \frac{\ln(1 + 2\epsilon)}{\epsilon} - \frac{1 + 3\epsilon}{(1 + 2\epsilon)^2} \quad (0.2.6)$$

est le facteur de Klein–Nishina qui ne dépend que de l'énergie des photons avec $\epsilon = E/m_e c^2$ [6]. À partir de l'équation (0.2.4), on en déduit que le coefficient d'atténuation linéaire dépend uniquement de la densité électronique et est indépendant du numéro atomique Z .

0.2.2.4. *Création de paires*

Un photon incident possédant une énergie supérieure à 1.02 MeV, soit deux fois l'énergie de masse d'un électron, a une certaine probabilité d'interagir avec le champ électrique du noyau d'un atome composant le milieu. Le photon se désintègre alors en une paire composée d'un électron et d'un positron. De telles énergies n'étant pas atteintes en tomodensitométrie par rayons X, ce type d'interaction n'est observé qu'en radiothérapie.

0.3. TOMODENSITOMÉTRIE À RAYONS X

Le CT est une modalité d'imagerie utilisée en milieu médical pour visualiser sous forme de coupes tridimensionnelles l'intérieur du corps humain. On peut de cette manière récolter des données anatomiques qui permettront d'effectuer un diagnostic. Apparu en clinique dans les années 1970, le CT a subi une suite d'avancées technologiques qui ont permis d'arriver à l'appareil qui est aujourd'hui utilisé. Celui-ci est constitué d'un tube à rayons X qui produit un faisceau de photons divergeant et qui tourne simultanément avec une série de détecteurs autour de l'objet à imager comme représenté à la figure 0.1. On peut de cette manière acquérir pour une multitude d'angles des données de transmission. Celles-ci servent de données d'entrée à des algorithmes de reconstruction permettant d'obtenir des images de coupes qu'on appelle images CT [7].

0.3.1. **Technique de reconstruction**

Alors que le faisceau de photons traverse l'objet imagé, les détecteurs récoltent des données de transmission. Les techniques de reconstruction servent à retrouver, à partir de ces données, les coefficients d'atténuation. La reconstruction considère généralement la définition monoénergétique de l'atténuation, présente à l'équation (0.2.1), qui interprète les données de projection comme la sommation des coefficients d'atténuation linéaire de chaque pixel le long de la ligne de réponse.

Le but des techniques de reconstruction est de permettre de passer du sinogramme obtenu à l'image d'une coupe du patient. La figure 0.3 présente un sinogramme (à gauche) et la coupe

de l'image reconstruite correspondante (à droite). Sur le sinogramme, l'axe vertical identifie la projection obtenue le long de la ligne de réponse de la cellule de détection tandis que l'axe horizontal correspond aux angles de projection γ . Il existe de nombreux types d'algorithmes de reconstruction. Celui qui est utilisé majoritairement en clinique est la rétroprojection filtrée, avec une apparition progressive des techniques itératives [8].

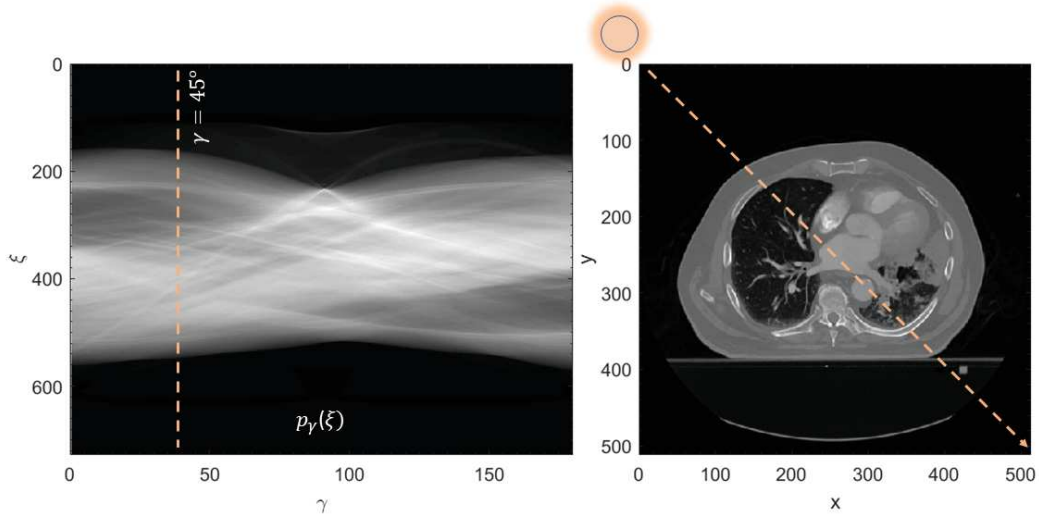


FIGURE 0.3. Schéma du principe de la reconstruction tomodensitométrique avec à droite une image représentant la prise de donnée puis à gauche le sinogramme correspondant.

La rétroprojection filtrée suit le même principe que la rétroprojection simple. Le principe de cette dernière est de reconstruire l'image CT en répétant les données de transmission sur la ligne de réponse et en sommant pour tous les angles. Le prix d'une telle technique est de rajouter de l'information à l'extérieur de la région d'intérêt sous la forme d'un flou en $1/r$.

Un tel flou n'étant pas acceptable, c'est ici qu'intervient la rétroprojection filtrée, qui découle du théorème de la tranche centrale. Chaque ligne de sinogramme $p_\gamma(\xi)$, correspondant à une ligne de données de transmission pour un angle γ , est corrigée afin d'obtenir un nouveau sinogramme dont les lignes sont notées $p'_\gamma(\xi)$:

$$p'_\gamma(\xi) = \mathcal{F}^{-1}(\mathcal{F}[p_\gamma(\xi)] \times \mathcal{F}[h(\xi)]) \quad (0.3.1)$$

où \mathcal{F} correspond à une transformée de Fourier et $h(\xi)$ est un filtre tel que :

$$\mathcal{F}[h(\xi)] = \int_{-\infty}^{\infty} h(\xi) e^{2\pi i \omega \xi} d\xi \quad (0.3.2)$$

avec ω , une fréquence. Le but de cette correction est de retirer l'effet du flou en $1/r$ résultant de la rétroprojection. L'image est ensuite reconstruite suivant le principe de la rétroprojection simple avec les nouvelles lignes de sinogramme $p'(\xi)$. La solution analytique du théorème de la tranche centrale de Fourier requiert un filtre de la forme $\mathcal{F}[h(\xi)] = |\omega|$ et suppose que le nombre de projections de l'objet tend vers l'infini. Pour l'implémentation numérique, le filtre en rampe est tronqué à une fréquence ω_0 afin de rendre l'équation (0.3.2) intégrable. On doit cependant faire un compromis entre une valeur élevée de ω_0 , de manière à tendre vers la solution analytique, tout en retirant une portion suffisante des hautes fréquences pour réduire le bruit dans l'image [7].

Les images CT obtenues suite à la reconstruction sont des cartes des coefficients d'atténuation des matériaux composants l'objet. Les unités Hounsfield (HU) sont utilisées comme échelle pour caractériser numériquement les valeurs d'intensité de chaque pixel de l'image par rapport à son coefficient d'atténuation linéaire rapporté à l'eau. L'échelle des HU est définie telle que :

$$\text{HU} = 1000 \times \frac{\mu(x,y) - \mu_{\text{eau}}}{\mu_{\text{eau}}} \quad (0.3.3)$$

où $\mu(x,y)$ et μ_{eau} sont respectivement les coefficients d'atténuation linéaire au pixel (x,y) et de l'eau. De cette définition découle que la valeur en HU de l'eau est de 0, de l'air de -1000 et des os denses d'environ 3000.

0.3.2. Rôles du tomodensitomètre en radiothérapie

Le CT est devenu un outil quasi incontournable pour la planification du traitement en radiothérapie. Conventionnellement, les patients traités au sein d'un département de radio-oncologie doivent passer par un ou parfois plusieurs examens CT. Sa rapidité et sa fiabilité géométrique permettent de reconstruire efficacement l'anatomie interne en trois dimensions pour repérer la tumeur et les tissus sains environnants. Il est également possible d'obtenir de

l'information sur les modes d'interaction des photons dans la géométrie du patient à partir des valeurs de HU. On peut produire des cartes de densité électronique spécifiques à chaque géométrie de patient qui permettent un calcul précis de la dose donnée lors du traitement. Le processus impliqué est décrit plus exhaustivement dans la présente section.

0.3.2.1. Le CT de planification

Dans le cadre du traitement d'un patient en radiothérapie, on commence par faire un examen CT du patient dans une position qu'il devra conserver tout au long du traitement. Pour ce faire, on utilise des outils d'immobilisation sous la forme de masques ou de coussins qui en se dégonflant épousent la forme du corps (Vac-Lok). L'information acquise au CT est utilisée par les systèmes de planification pour prendre en compte de l'inhomogénéité des tissus. La tumeur est contournée ainsi que les organes qui sont plus sensibles à la radiation, qu'on appelle organes à risque (OAR).

La figure 0.4 représente schématiquement les différentes régions qui sont irradiées lors d'un traitement de radiothérapie et qui doivent être identifiées sur le CT. Le volume tumoral macroscopique (*Gross Tumor Volume - GTV*) est défini comme étant la région palpable ou visible de l'étendue de la tumeur. Cette information peut être obtenue par une combinaison de techniques d'imagerie parmi lesquelles la tomодensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'ultrason, etc. Le volume cible anatomoclinique (*Clinical Target Volume - CTV*) permet de délimiter une région environnante du GTV qui pourrait contenir des cellules tumorales et qui doit donc être traité. Entre l'examen CT et

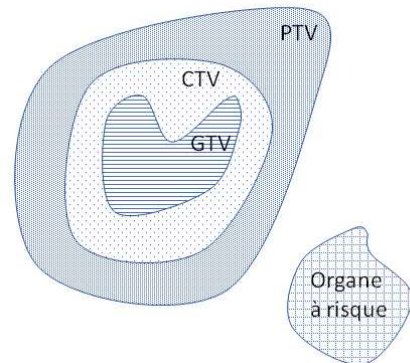


FIGURE 0.4. Volumes ICRU
Volumes définis par l'*International Commission on Radiation Units* (ICRU) pour la planification de traitements.

le traitement, le patient ne sera évidemment pas exactement dans la même position, de plus, des mouvements internes feront que la tumeur ne sera potentiellement plus exactement à la position utilisée pour faire le plan de traitement. Pour prendre en compte de ces incertitudes

dans les calculs de dose, on utilise le volume cible prévisionnel (*Planning Target Volume* - PTV) qui contient le CTV bonifié par une marge [9].

0.3.2.2. Calcul de la densité électronique

Une fois la tumeur localisée et la position du patient fixées, on utilise un système de planification de traitement ou TPS (*Treatment Planning System*) qui permet, à partir des images CT, de préparer un plan de traitement en simulant la dose, soit l'énergie absorbée par unité de masse, déposée aux différents tissus par des combinaisons de faisceaux virtuels. Lors de l'utilisation d'un faisceau de photons, l'exactitude des calculs de dose à partir du TPS est fortement reliée à l'exactitude de la méthode employée pour relier les valeurs en HU à la densité électronique, un paramètre physique.

Schneider *et al.* [10] ont établi un protocole en 1996 pour relier les valeurs en HU à la densité électronique, qui est maintenant utilisé en clinique. Avec cette méthode que l'on appelle un étalonnage stoechiométrique, on utilise l'équation théorique suivante pour trouver le coefficient d'atténuation linéaire à une énergie fixe :

$$\mu = n_e(\sigma_{e,\text{photoélectrique}} + \sigma_{e,\text{Compton}} + \sigma_{e,\text{Rayleigh}}) \quad (0.3.4)$$

La forme exacte du spectre énergétique produit par le tube à rayons X du CT n'étant pas connue, une paramétrisation proposée par Rutherford *et al.* est utilisée :

$$\mu = n_e(K_{\text{ph}}\tilde{Z}^{3.62} + K_{\text{coh}}\hat{Z}^{1.86} + K_{\text{KN}}) \quad (0.3.5)$$

où

$$\begin{aligned} \tilde{Z} &= [\sum \lambda_i Z_i^{3.62}]^{1/3.62} \\ \hat{Z} &= [\sum \lambda_i Z_i^{1.86}]^{1/1.86} \end{aligned} \quad (0.3.6)$$

avec λ_i la fraction électronique du $i^{\text{ième}}$ élément. Pour trouver les valeurs de K_{ph} , K_{coh} et K_{KN} , on utilise un premier fantôme avec des insertions dont la composition chimique est connue. On peut alors calculer les n_e de celles-ci à partir de la définition théorique suivante :

$$n_e = \rho N_A \left(\frac{Z}{A} \right)_{\text{med}} \quad (0.3.7)$$

où ρ est la densité massique, N_A le nombre d'Avogadro et $(Z/A)_{\text{med}}$ est le ratio du nombre d'électrons par poids moléculaire donné par

$$\left(\frac{Z}{A}\right)_{\text{med}} = \sum \omega_i \frac{Z_i}{A_i} \quad (0.3.8)$$

sachant que Z_i et A_i sont respectivement le nombre atomique et la masse atomique en g/mol et ω_i la fraction atomique du $i^{\text{ième}}$ élément. Une fois les valeurs de K_{ph} , K_{coh} et K_{KN} obtenues, on peut utiliser la formule (0.3.4) pour trouver les valeurs de HU correspondant à des équivalents de tissus dont l'on connaît également la composition chimique. À partir de ces informations, il est possible de tracer une courbe que l'on appelle la courbe d'étalonnage HU-ED (ED, *electron density*). Cette dernière permet de relier pour chacun des tissus la densité électronique calculée à partir de l'équation (0.3.7) à sa valeur de HU en faisant une régression linéaire à deux, trois ou quatre droites. La figure 0.5 représente une courbe HU-ED obtenue à partir d'un CT de l'Hôpital Notre-Dame.

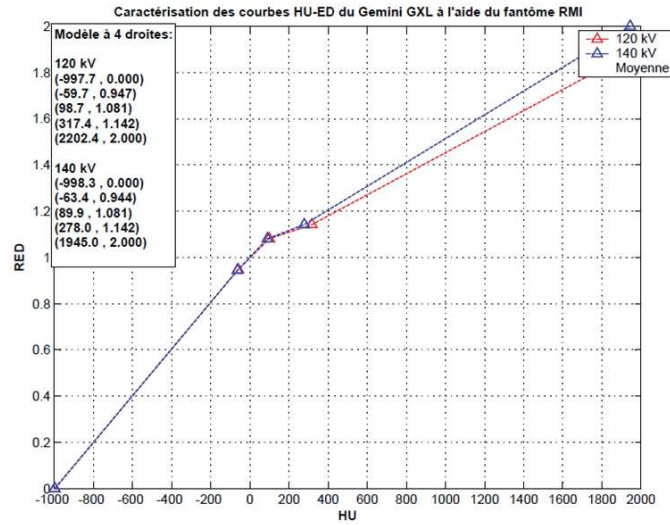


FIGURE 0.5. Exemple d'une courbe HU-ED, courtoisie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

0.3.3. Les agents de contraste en tomodensitométrie

Une problématique de l'imagerie CT est le faible contraste dans les tissus mous qui nuit à l'identification de structures pour la planification du traitement de radiothérapie. Dans

certains cas, l'examen nécessite une injection intraveineuse d'un agent de contraste iodé ($Z = 53$). Son numéro atomique très élevé favorise la probabilité d'effet photoélectrique (voir figure 0.2) et permet d'augmenter le contraste des zones fortement vascularisées. Ainsi certaines régions pourront être hypovascularisées ou hypervascularisées par rapport au tissu environnant et en fonction du moment de l'acquisition du CT après l'injection de l'agent de contraste.

En radio-oncologie, on utilise généralement des agents de contraste pour permettre une meilleure délimitation du GTV qui est parfois difficilement visible à l'aide du CT seul. La figure 0.6 montre un exemple d'une image CT d'un patient sans agent de contraste (C−) et avec agent de contraste (C+). Les flèches jaunes indiquent la zone tumorale qui est rehaussée par la présence de l'agent de contraste.

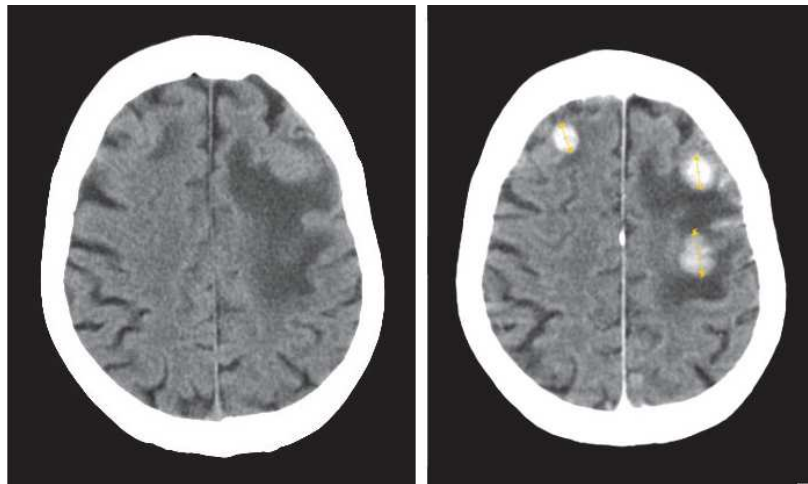


FIGURE 0.6. Comparaison d'une image CT sans (à gauche) et avec (à droite) agent de contraste tirée de Réf. [11].

0.4. TOMODENSITOMÈTRE À DOUBLE ÉNERGIE

Durant les années 1970, la communauté scientifique avait déjà envisagé le potentiel d'utiliser des CT permettant d'imager un même sujet à l'aide de deux spectres d'énergies différentes [12, 13]. À partir d'une telle technique, l'information supplémentaire acquise pourrait être utilisée pour la différenciation et la quantification de la composition chimique des tissus ou

des matériaux, des informations utiles au calcul de dose. À cette époque, l'état de la technologie était cependant un facteur limitant puisque les images aux deux différentes énergies n'étaient pas prises simultanément, mais plutôt l'une à la suite de l'autre, causant la présence d'artéfacts de mouvement et d'une augmentation significative de la dose d'imagerie déposée dans le patient.

Vers la fin du vingtième siècle ont commencé à apparaître les premiers prototypes de CT à double énergie (DECT, *Dual Energy Computed Tomography*) qui seront éventuellement utilisés en clinique. En 2006, la compagnie Siemens a commercialisé le premier CT à double source représenté à la figure 0.7, le SOMATOM Definition et en 2008, le SOMATOM Definition Flash. Ils sont les premiers à offrir deux systèmes d'acquisition avec leur propre tube à rayons X, générateur et détecteur dans le même statif. Le second modèle est celui qui est utilisé pour la prise de mesure dans le cadre de cette thèse. Chacun

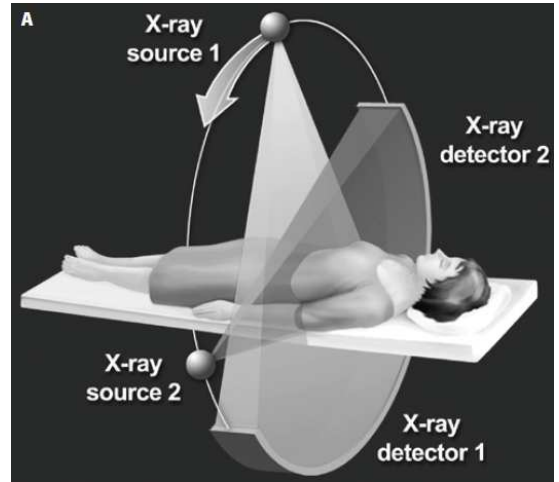


FIGURE 0.7. Représentation schématique du fonctionnement d'un CT à double source tirée de Réf. [14].

des deux tubes A et B peut opérer à 80, 100 ou 140 kVp (*kilovoltage peak*). Grâce au double système d'acquisition, il est possible de produire une image pour laquelle chaque pixel est associé à une paire de valeurs de HU correspondant à la paire de spectres énergétiques, et ce tout en conservant des niveaux de dose similaires à un CT à simple énergie (SECT, *Single Energy Computed Tomography*) [15, 14]. De plus, le SOMATOM Definition Flash permet l'utilisation d'un filtre d'étain sur le tube B à 140 kVp dans le but de réduire la proportion de basse énergie du spectre. La séparation spectrale des énergies des deux tubes peut donc être accentuée [16].

Avec le CT à double énergie, il est possible d'utiliser deux types de formalisme pour l'extraction des paramètres physiques. Le premier, dit de pré-reconstruction, est basé sur une généralisation des travaux d'Alvarez et Macovski [13]. Cette méthode permet entre autres

une diminution substantielle des artéfacts de durcissement de faisceau. Ceux-ci sont causés par une augmentation de la moyenne énergétique du spectre due à l'atténuation des photons de basses énergies lors du passage du faisceau dans la matière (voir section 1.0.4). L'utilisation de méthodes pré-reconstruction nécessite cependant l'utilisation des sinogrammes ainsi qu'une connaissance exacte des spectres énergétiques produits par les deux tubes à rayons X [17]. L'approche de post-reconstruction, davantage employée en raison de sa simplicité d'implémentation, permet de travailler directement dans le domaine des images [18]. Ce sera celle sur laquelle nous nous concentrerons dans cette thèse.

0.5. BUTS DE L'ÉTUDE

Un des objectifs principaux de cette étude doctorale est de produire des applications pour la radiothérapie avec le DECT. Dans un premier article, des méthodes robustes sont développées permettant d'extraire des quantités physiques d'intérêt à la radiothérapie à partir d'images DECT en présence d'un agent de contraste iodé. On obtiendra ainsi des cartes de la concentration d'iode, de la densité électronique et des valeurs de HU des tissus en absence de l'agent de contraste. Le deuxième article présenté dans cette thèse doctorale est une preuve de concept montrant la possibilité d'extraire de l'information fonctionnelle pulmonaire à partir des cartes d'iode. On montrera également que cette information fonctionnelle est comparable à celle obtenue par la technique présentement utilisée en clinique, la tomographie par émission monophotonique accompagnée d'un CT ou TEMP/CT. On verra également à l'aide d'une troisième publication les effets locaux de la radiation délivrée lors d'un traitement de radiothérapie sur la fonction pulmonaire. Un suivi effectué sur des patients avant, 6 et 12 mois après leur traitement à l'aide du DECT a permis de produire des cartes d'iode et ainsi d'obtenir de l'information fonctionnelle quantitative sur une base longitudinale.

Chapitre 1

RÔLE DU TOMODENSITOMÈTRE À DOUBLE ÉNERGIE EN RADIOTHÉRAPIE

Bien que l'utilisation du DECT en radio-oncologie soit encore loin d'être répandue en clinique, elle gagne progressivement en intérêt dans les départements de radiothérapie. De nombreuses applications sont en développement afin de mieux intégrer le DECT dans la chaîne de travail : une meilleure détection des sites tumoraux, la détermination de l'invasion locale des tissus, l'amélioration de l'exactitude des calculs de dose ou encore la réduction d'artefacts métalliques [19, 20]. Ces applications sont discutées dans ce présent chapitre.

1.0.1. Amélioration des calculs de dose

La connaissance de la densité électronique n_e est un élément essentiel à l'exactitude des calculs de dose de traitement en radiothérapie. Comme décrit précédemment, ce paramètre est présentement obtenu en clinique à l'aide d'un étalonnage sur le CT à simple énergie (*Single Energy Computed Tomography*, SECT) développée par Schneider *et al.* [10]. Avec l'information supplémentaire fournie par le DECT, il est possible d'acquérir des valeurs de densités électroniques plus exactes. Des différences de 2% entre la densité électronique prédite et la valeur théorique correspondante sont observées chez certains tissus avec l'étalonnage Schneider *et al.* en comparaison avec le modèle de Saito [21] qui obtient une différence maximale de 0.7% avec le DECT. Il est également possible d'obtenir de l'information sur la composition atomique des tissus à partir d'un paramètre nommé le numéro atomique effectif

Z_{eff} . Une première définition de ce paramètre est introduite en 1976 par Rutherford *et al.* [22] et puis reprise par Heismann *et al.* en 2003 [23] par son algorithme de projection ρZ [24].

Les calculs de dose prenant en compte les hétérogénéités des tissus en clinique se font présentement par l'utilisation de modèles pseudo-analytiques dont l'exactitude est directement proportionnelle à la connaissance de la carte de densité électronique [25]. Cependant, l'utilisation de la méthode Monte Carlo, longtemps écartée de la réalité de la clinique due à son temps de calcul trop long, fait maintenant surface avec l'évolution de l'informatique. Cette dernière technique a démontré à travers de multiples études sa supériorité en terme d'exactitude par rapport aux modèles analytiques ou pseudo-analytiques [26]. Néanmoins, celle-ci exige, en plus de la connaissance de la carte de densité électronique, la détermination de la distribution de la section efficace dans la géométrie du traitement. Pour ce faire, en SECT, on associe à chaque voxel un type de tissu à partir d'une segmentation de la courbe HU-ED où chaque segment est associé à un tissu humain de composition connue. Connaissant cette information, on peut utiliser les données de l'*International Commission on Radiological Protection* (ICRP) et/ou l'*International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU) qui associent à la densité électronique et au numéro atomique effectif la section efficace. Cette technique est cependant particulièrement sensible aux erreurs présentes dans les images CT pouvant affecter les valeurs en HU, en particulier pour les tissus présentant des densités électroniques similaires [17]. Des erreurs de calculs de dose allant jusqu'à 10% avec des faisceaux de photons de 6 MV et de 15 MV ont été observées suite à des segmentations imprécises de tissus [24, 27].

C'est pour la caractérisation des tissus, une étape critique pour le calcul de dose en Monte Carlo, que le DECT peut intervenir. En effet, à partir des cartes de numéro atomique effectif, il devient possible d'améliorer la technique de segmentation en tirant avantage de la différence de Z dans les tissus possédant des densités électroniques similaires [24]. La figure 1.1 en (a) représente la méthode utilisée avec le SECT avec une courbe HU-ED et ses différentes régions associées à des équivalents de tissus. En (b), l'utilisation du DECT

permet de représenter les différents tissus sur un graphique de la densité électronique en fonction du numéro atomique permettant de les séparer en différentes régions afin d'obtenir une segmentation plus efficace. Le mémoire de Di Salvio [28] fait l'étude de cette méthode de segmentation avec la définition du Z_{eff} provenant de Bourque *et al.* [29].

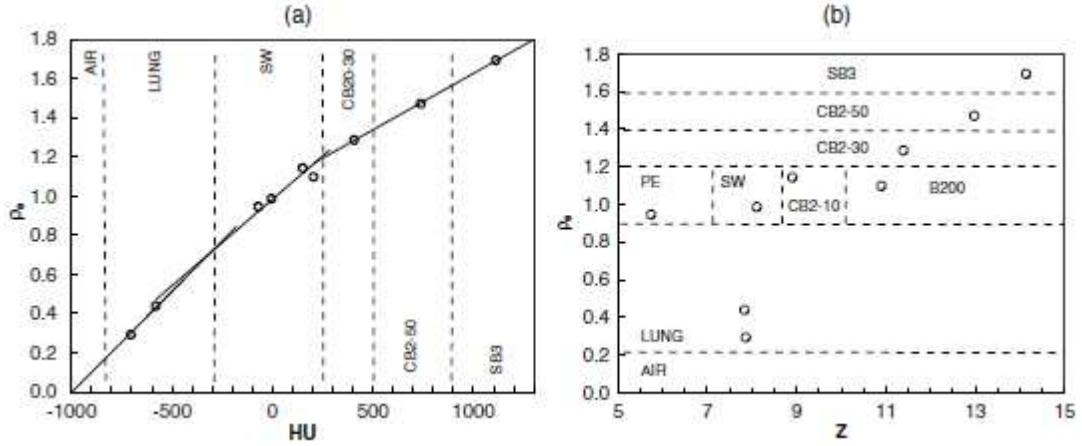


FIGURE 1.1. Segmentation des tissus pour le calcul de dose en Monte Carlo avec le (a) SECT et (b) le DECT. Image tirée de Réf. [24].

1.0.2. Image virtuellement sans contraste

En radio-oncologie, deux examens CT sont parfois effectués. Le premier, obligatoire, est utilisé pour la planification du plan de traitement et le second, optionnel, est fait en présence d'un agent de contraste iodé injecté. On désigne un examen CT sans agent de contraste par le sigle C- tandis qu'un examen CT en présence d'un agent de contraste est désigné par C+. Celui-ci permet dans certains cas de mieux distinguer la tumeur ou encore de révéler la présence de ganglions tumoraux. Bien que souvent nécessaire, ce deuxième examen CT augmente la dose de radiation due à l'imagerie donnée au patient [30]. Dans cette optique, l'utilisation du DECT est proposée pour produire des images CT qu'on dit virtuellement sans contraste (*Virtual Non Contrast*, VNC). Elles ont pour but de reproduire des images C- directement à partir du CT C+. Le DECT permet d'évaluer et de retirer la contribution de l'agent de contraste aux valeurs de HU rehaussées par la présence de l'iode. On utilise un formalisme mathématique basé sur la décomposition à deux et trois matériaux qui est développé de manière plus détaillée au prochain chapitre [31].

Dans le cadre d'un traitement en radiothérapie, le calcul de dose pourrait se faire directement sur l'image VNC rendant l'acquisition de l'image C— inutile. L'impact de l'erreur causée par une mauvaise évaluation de la concentration d'iode sur les valeurs de HU et sur la dose qui sera délivrée au patient doit cependant être évalué avec précision.

La figure 1.2 tirée de Réf. [32] permet de visualiser une comparaison entre une image VNC tirée d'une image DECT avec agent de contraste avec une image sans agent de contraste. On voit donc que les valeurs de HU du calcul rénal, indiqué par une flèche droite, ne contenant pas d'iode restent toujours rehaussées dans l'image VNC. Le rehaussement du tube collecteur du rein causé par une forte concentration d'iode est quant à lui éliminé par l'algorithme VNC. Bien que permettant de sauver de la dose d'imagerie additionnelle aux patients, les premiers algorithmes implémentés ont cependant été rapportés comme produisant des images VNC avec un bruit supérieur à celles provenant d'acquisition sans injection d'iode.



FIGURE 1.2. Image VNC sur un cas clinique. En (a) image DECT avec agent de contraste, (b) image virtuellement sans contraste et (c) image CT pré-injection de l'agent de contraste. La flèche courbée indique le tube collecteur du rein et la flèche droite un calcul rénal. Image tirée de Réf. [32].

1.0.3. Caractérisation des tumeurs

En utilisant un voltage plus élevé dans le tube radiologique, des photons sont produits avec un spectre de moyenne énergétique supérieure. Le nombre d'interactions avec la matière dans le patient est réduit et une plus grande proportion de photons atteint le détecteur, ce qui permet d'obtenir des images dont le niveau de bruit est inférieur à celles obtenues avec un plus bas voltage. Cependant, cet effet a pour conséquence de réduire le contraste de l'image en raison de différences d'atténuation moins importantes [7]. Grâce au DECT, il est possible

de produire une image qu'on dit mixte M de la forme suivante :

$$M = \alpha A + (1 - \alpha)B \quad (1.0.1)$$

qui à l'aide d'un paramètre α entre 0 et 1 permet de conserver une portion des avantages de l'utilisation d'une image produite par la combinaison linéaire du tube A de basse énergie et du tube B de haute énergie [33, 32, 14]. On peut dire que l'image résultante M est pseudo-monoénergétique, c'est-à-dire que pour un matériau donné, on retrouve la même valeur de HU que celui produit par une source monoénergétique équivalente. Le terme pseudo-monoénergétique est employé, car l'on retrouve toujours la présence d'artéfacts de durcissement de faisceau provoqué par l'utilisation d'un spectre polyénergétique. Ces artéfacts sont fondamentalement absents des images purement monoénergétiques.

L'image mixte produite par une combinaison linéaire des valeurs de HU du tube A et B présente moins de bruit que chaque image prise séparément. Elle permet de sélectionner une image dont on peut ajuster le contraste au détriment du bruit. Cet effet peut être exploité pour une meilleure délimitation des tumeurs, en particulier celles du cou et de la tête qui présentent un contraste faible avec les tissus environnants [34, 35]. On peut également tirer profit de l'information obtenue sur la variation des valeurs de HU en fonction de l'énergie de la source pseudo-monoénergétique de l'image mixte, appelé *spectral Hounsfield Unit curves*. Des auteurs ont démontré que ces courbes permettent de différencier pour certains sites une lésion bénigne ou maligne [36, 37].

L'utilisation d'images DECT avec agent de contraste permet également de mieux caractériser des tumeurs et leur stade pour certains sites spécifiques : côlon et poumon. L'évaluation du degré de rehaussement de la tumeur par l'agent de contraste est utilisée pour mieux évaluer la perfusion de la tumeur [38, 39, 40, 41].

1.0.4. Stratégie de réduction d'artéfact de durcissement de faisceau et métallique

Les tubes à rayons X utilisés en imagerie produisent des faisceaux dont le spectre est de nature polyénergétique. Cependant, lors du processus de reconstruction brièvement décrit à la section 0.3.1, l'algorithme suppose que l'intensité du faisceau est atténuée de la manière suivante :

$$I(S) = I(0)e^{-\int_S \mu(x)dx} \quad (1.0.2)$$

où $I(0)$ est l'intensité initiale, $I(S)$ l'intensité résultante après avoir traversé le chemin S et μ le coefficient d'atténuation linéaire correspondant à un faisceau monoénergétique équivalent à celui utilisé pour la formation de l'image. La quantité p proportionnelle à la mesure qu'effectue un élément de détecteur ξ pour un angle γ donné tel qu'à la figure 0.3 correspond donc à :

$$p_\gamma(\xi) = -\ln \left(\frac{I(S)}{I(0)} \right) = \int_S \mu(x)dx \quad (1.0.3)$$

En prenant en compte la dépendance énergétique du coefficient d'atténuation linéaire, on obtient plutôt :

$$I(s) = \int_0^{E_{\max}} I_0(E) e^{-\int_S \mu(E,x)dx} dE \quad (1.0.4)$$

tandis que la mesure de transmission correspond à :

$$p_\gamma(\xi) = -\ln \left(\frac{1}{I_0} \int_0^{E_{\max}} I_0(E) e^{-\int_S \mu(E,x)dx} dE \right) \quad (1.0.5)$$

où I_0 est l'intensité totale du faisceau polyénergétique. C'est la relation non linéaire entre les coefficients d'atténuation linéaire $\mu(E,x)$ et la mesure p de l'élément de détecteur qui est responsable des artéfacts de durcissement de faisceau. En effet, lorsque les photons traversent des tissus ou matériaux de fortes densités telles que de l'os ou du métal, les photons de plus basses énergies subissent alors une plus forte atténuation contrairement à ceux de plus hautes énergies. Le changement au niveau du spectre provoque une augmentation de la moyenne énergétique. On parle de durcissement du spectre. Des erreurs apparaissent sur l'image due à

l'incohérence de l'énergie moyenne du faisceau pour les différentes projections qui ne peuvent être corrigées par l'algorithme de reconstruction.

Un artéfact de durcissement de faisceau, causé par la présence d'os denses, est indiqué par une flèche rouge sur l'image de gauche à la figure 1.3. Pour des matériaux métalliques, un nouveau type d'artéfact entre en jeu : les artéfacts métalliques. Ce type d'artéfact, représenté à la figure 1.3, est présent entre autres chez des patients avec des prothèses à la hanche et aux épaules ou avec des plombages. Plus complexe, celui-ci est causé par plusieurs effets, dont un sévère durcissement de faisceau. La présence d'un matériau métallique à grande capacité d'atténuation mène à un nombre insuffisant de photons atteignant le détecteur, ce qui produit une diminution du rapport signal sur bruit dans les régions adjacentes au morceau métallique. En pratique, le système de reconstruction détecte un coefficient d'atténuation infini. Dans l'image reconstruite, les lignes rétroprojetées de l'objet métallique sont propagées sur l'image entière et ne sont compensées par aucune des autres directions de projection.

Ces artéfacts peuvent altérer significativement le dessin de structures tel que les organes à risque et le GTV, l'évaluation de la densité électronique et le calcul de dose dans le cadre d'un traitement de radiothérapie. En SECT, différentes techniques sont présentement mises de l'avant afin de réduire l'impact d'artéfacts métalliques sur le traitement de radiothérapie. La première vise le remplacement de la densité électronique de la zone affectée par l'artéfact par celle de l'eau ou par les valeurs de HU du tissu environnant. La seconde technique utilise un CT produit avec des photons en mégavoltage. On peut ainsi produire des images sans artéfacts, mais avec un contraste réduit. Il existe également des algorithmes itératifs qui corrigent directement dans le sinogramme l'effet des artéfacts métalliques [42, 43].

Pour réduire ce type d'artéfact avec le DECT, on peut utiliser une valeur de α située entre 1 et 2 dans l'équation 1.0.1 nous permettant d'obtenir une image correspondant à la soustraction de l'image B par l'image A. On produit ainsi une image pseudo-monoénergétique d'une énergie effective supérieure à celle du tube B. En variant le paramètre α , il est ainsi possible de réduire la présence d'artéfacts de durcissement du faisceau dans une section

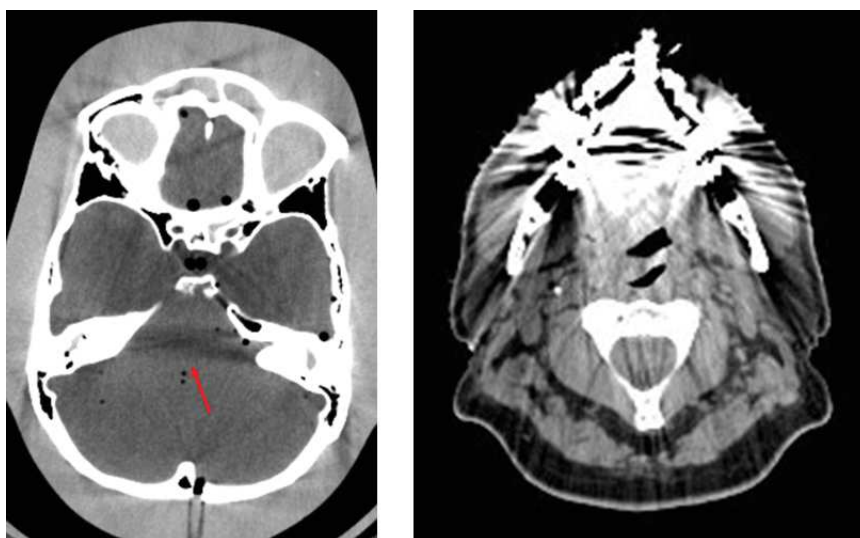


FIGURE 1.3. À gauche : Artéfact de durcissement du faisceau indiqué par une flèche rouge présent sur une image CT de cerveau tiré de [44]. À droite : Artéfact métallique causé par la présence d'un plombage.

de l'image [45]. Le but est donc de déterminer la valeur de ce paramètre permettant de minimiser la présence d'artéfact tout en conservant un bon contraste des tissus mous.

Bien que cette technique permette visuellement une diminution des artéfacts de durcissement de faisceau qui peut permettre l'amélioration du contour des organes à risque et du GTV, le bénéfice sur l'impact dosimétrique par rapport aux techniques utilisées avec le SECT est jugé limité. L'avantage du DECT est réduit pour les sources métalliques avec une densité supérieure à 4.5 g/cm^3 sachant que les prothèses dentaires peuvent avoir des densités supérieures à 10 g/cm^3 [42, 46].

Chapitre 2

INTRODUCTION À L'ARTICLE 1

2.1. DÉCOMPOSITION À DEUX MATÉRIAUX

La décomposition à deux matériaux a été proposée pour la première fois par Lehmann *et al.* en 1981 [31] et puis par Hawkes *et al.* en 1986 [47]. Soit un faisceau de photons possédant des énergies se situant dans la plage des énergies diagnostiques, qui traverse un objet homogène composé de deux types de matériaux. Dans ce contexte, le coefficient d'atténuation linéaire relatif à l'eau u peut s'écrire de la manière suivante :

$$u = \rho_e f(E) \quad (2.1.1)$$

où f est la section efficace électronique relative à l'eau à l'énergie E et ρ_e la densité électronique relative à l'eau. On peut également décomposer linéairement u comme la somme des sections efficaces électroniques relatives à l'eau de l'effet photoélectrique et de l'effet Compton. La création de paires et l'effet Rayleigh sont négligés, car pratiquement absents ou complètement absents dans le cas de la création de paires aux énergies utilisées en imagerie :

$$u = a^{\text{PE}}(\rho_e, Z)\xi^{\text{PE}}(E) + a^{\text{C}}(\rho_e, Z)\xi^{\text{C}}(E). \quad (2.1.2)$$

tel que pour l'effet photoélectrique

$$\begin{aligned} a^{\text{PE}} &= \alpha \rho_e Z^n \\ \xi^{\text{PE}} &= E^{-m} \end{aligned} \quad (2.1.3)$$

où α est une constante de proportionnalité et m et n sont des constantes fixées empiriquement à environ 3. Pour l'effet Compton, on a :

$$\begin{aligned} a^C &= \beta \rho_e \\ \xi^C &= f_{\text{KN}}(E) \end{aligned} \tag{2.1.4}$$

De son côté, la section efficace électronique relative à l'eau de l'effet Compton ne dépend que de l'énergie du photon où β est une constante et f_{KN} est la formule de Klein–Nishina.

Similairement, le coefficient d'atténuation linéaire relatif à l'eau des matériaux 1 et 2, noté par l'indice k , et défini par des densités électroniques $\rho_{e,k}$, des numéros atomiques Z_k et des sections efficaces électroniques relatives à l'eau $f_k(E)$ peut s'écrire :

$$u_k = a_k^{\text{PE}} \xi^{\text{PE}}(E) + a_k^{\text{C}} \xi^{\text{C}}(E) \tag{2.1.5}$$

En combinant les équations (2.1.2) et (2.1.5) le modèle de la décomposition à deux matériaux peut être déduit :

$$\begin{aligned} u(E) &= x_1 \frac{u_1}{\rho_{e,1}} + x_2 \frac{u_2}{\rho_{e,2}} \\ u(E) &= x_1 f_1(E) + x_2 f_2(E) \end{aligned} \tag{2.1.6}$$

où les coefficients sont reliés de la manière suivante :

$$\begin{aligned} x_1 &= \rho_{e,1} \frac{a^{\text{PE}} a_2^{\text{C}} - a^{\text{C}} a_2^{\text{PE}}}{a_1^{\text{PE}} a_2^{\text{C}} - a_2^{\text{PE}} a_1^{\text{C}}} \\ x_2 &= \rho_{e,2} \frac{a^{\text{C}} a_1^{\text{PE}} - a^{\text{PE}} a_1^{\text{C}}}{a_1^{\text{PE}} a_2^{\text{C}} - a_2^{\text{PE}} a_1^{\text{C}}} \end{aligned} \tag{2.1.7}$$

Dans le contexte du DECT, où deux coefficients d'atténuation linéaire à des énergies indépendantes sont connus $\{A, B\}$, on obtient donc le système d'équations suivant :

$$\begin{aligned} u(E_A) &= x_1 f_1(E_A) + x_2 f_2(E_A) \\ u(E_B) &= x_1 f_1(E_B) + x_2 f_2(E_B) \end{aligned} \tag{2.1.8}$$

avec x_k la densité électronique partielle telle que leur somme donne la densité électronique totale. La fraction électronique λ_k du matériau k est définie comme :

$$\lambda_k = \frac{x_k}{\rho_e} \quad (2.1.9)$$

où x_k est la densité électronique partielle du matériau k .

Pour mieux illustrer la décomposition à deux matériaux, la figure 2.1 montre un exemple dans un environnement de simulation où les matériaux 1 et 2 sont respectivement un tissu rénal moyen et un agent de contraste iodé. L'analyse est effectuée sur des données CT simulées avec une concentration d'agent de contraste variable. Les données théoriques ρ_e , $\rho_{e,\text{tissue}}$ et λ_C sont utilisées pour simuler les données CT (HU_1 et HU_2). La densité électronique du rein $\rho_{e,\text{tissue}}$ est autorisée à varier de ± 0.4 autour de sa valeur de référence alors que la fraction massique de l'Omnipaque-240 varie entre 0 et 0.2. Un bruit gaussien avec un écart type de 26 et 23 HU est ajouté aux données CT à haut et bas kVp, respectivement. Dans cet exemple, la décomposition à deux matériaux est utilisée pour extraire les paramètres ρ_e et λ_C . Des combinaisons réalistes de ces deux paramètres avec un bruit gaussien sur les valeurs de HU montrent le potentiel de la méthode.

2.2. DÉCOMPOSITION À TROIS MATÉRIAUX

De la même manière, en rajoutant un troisième élément à la base avec une section efficace électronique relative à l'eau $f_3(E)$, on obtient un système d'équations linéaires composé de trois inconnues, x_1 , x_2 et x_3 et de deux équations. Pour lever la dégénérescence provenant d'un nombre supérieur d'inconnues au nombre d'équations, la conservation des volumes est une condition supplémentaire qui peut être une bonne approximation de la réalité, bien que pas toujours respectée en pratique [48]. En effet, le mélange d'un soluté dans un solvant, tel que du sel dans l'eau, permet la préservation de la masse des différents composants du mélange, mais pas de leur volume. Le soluté se dissout dans le solvant provoquant une réorganisation locale des molécules sans augmentation du volume du solvant ou de manière négligeable.

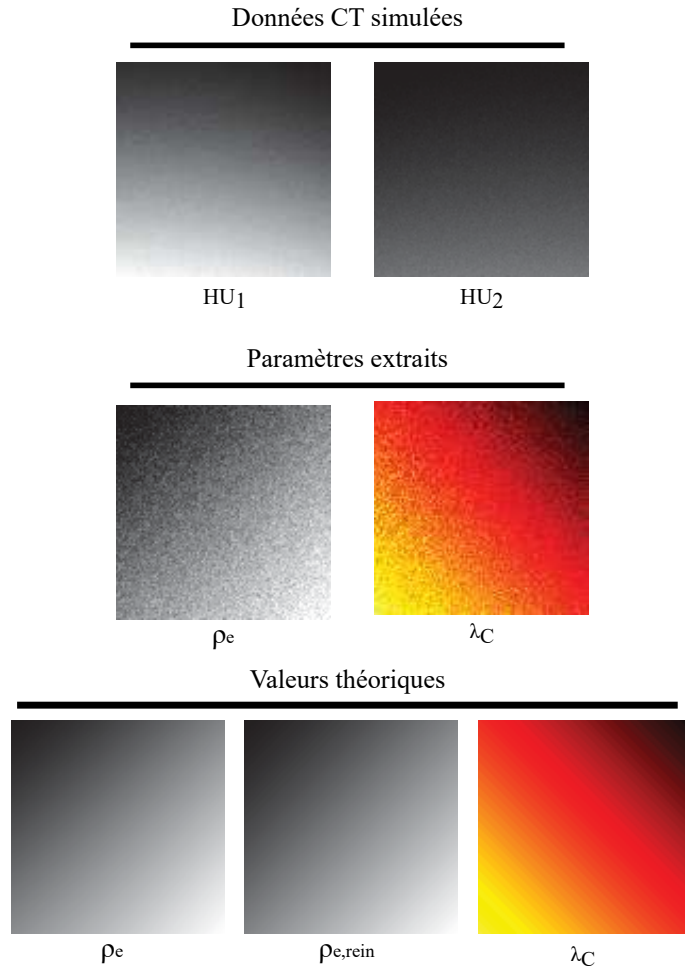


FIGURE 2.1. Performance théorique de la décomposition à 2 matériaux dans un échantillon théorique de rein.

La conservation des volumes pour trois matériaux dans un volume V fermé s'écrit :

$$V = V_1 + V_2 + V_3 \quad (2.2.1)$$

où V_1 , V_2 et V_3 sont respectivement les volumes partiels des matériaux 1, 2 et 3. Cette contrainte se traduit sur la densité massique ρ avec la démarche suivante :

$$\begin{aligned}
\frac{1}{\rho} &= \frac{V}{m} \\
&= \frac{V_1 + V_2 + V_3}{m} \\
&= \frac{m_1}{m} \frac{V_1}{m_1} + \frac{m_2}{m} \frac{V_2}{m_2} + \frac{m_3}{m} \frac{V_3}{m_3} \\
&= \omega_1 \frac{1}{\rho_1} + \omega_2 \frac{1}{\rho_2} + \omega_3 \frac{1}{\rho_3}
\end{aligned} \tag{2.2.2}$$

où m est la masse totale du mélange, m_i , ρ_i et ω_i sont respectivement les masses partielles, les densités massiques et les fractions massiques de chacun des matériaux $i \in \{1,2,3\}$. La prochaine relation permet d'écrire la densité massique en la densité électronique :

$$\rho_e = \frac{\rho}{\rho_w} \sum_j^M \omega_j \frac{Z_j}{A_j} \tag{2.2.3}$$

où ρ_w est la densité de l'eau, M le nombre d'éléments dans le matériau, ω_j la fraction massique de l'élément j , Z le numéro atomique et A le nombre de masse.

Avec cette notation, le système d'équations à résoudre pour la décomposition à trois matériaux devient :

$$\begin{aligned}
u(E_A) &= x_1 f_1(E_A) + x_2 f_2(E_A) + x_3 f_3(E_A) \\
u(E_B) &= x_1 f_1(E_B) + x_2 f_2(E_B) + x_3 f_3(E_B) \\
1 &= \frac{x_1}{\rho_{e,1}} + \frac{x_2}{\rho_{e,2}} + \frac{x_3}{\rho_{e,3}}.
\end{aligned} \tag{2.2.4}$$

2.3. MISE EN CONTEXTE DE L'ARTICLE

Le prochain chapitre présente une étude sur l'élaboration et la validation de méthodes permettant d'évaluer le contenu en agent de contraste ainsi que la production d'images VNC pour des applications en radio-oncologie. Deux situations pouvant survenir ont été identifiées, la première est celle où un *a priori* est connu sur la composition atomique de l'organe étudié et la seconde lorsqu'aucun *a priori* n'est connu sur la structure cible tel que lors de la production d'images VNC.

Trois méthodes sont donc comparées tout au long de l'article : la décomposition à deux matériaux, la décomposition à trois matériaux et la décomposition en *eigentissues* (*Eigentissue decomposition*, ETD). Cette dernière est basée sur une adaptation de la méthode proposée dans l'article de Lalonde et Bouchard 2016 [49] qui utilise l'analyse en composantes principales (*Principal Component Analysis*, PCA). Tous les tissus du corps humain sont composés de 13 éléments chimiques différents, incluant les éléments présents sous forme de traces. Cependant, la fraction massique de chacun de ces éléments dans les tissus ne se comporte pas indépendamment résultant en des corrélations statistiques permettant ainsi de réduire la dimensionnalité du problème. Il a été remarqué, par exemple, que les fractions massiques du carbone et de l'oxygène dans les tissus humains sont fortement anticorrélées [50]. On peut donc faire une analyse en composante principale dans la base des tissus afin de créer des tissus virtuels ou *eigentissues*. Ceux-ci formeront une base optimale et ordonnée de manière à être orientée dans la direction où il y a la plus grande variation dans la composition atomique des tissus humains. La méthode ETD vise ainsi à faire une décomposition au même titre que la décomposition à deux matériaux avec des tissus de base qu'on nomme *eigentissues*. Les trois méthodes utilisent également la conservation des volumes pour extraire la densité électronique virtuellement sans contraste.

Un environnement de simulation a été développé pour comparer adéquatement les trois méthodes. Cet environnement utilise des coefficients d'atténuation extraits de la base de données XCOM (produite par le *National Institute of Standards and Technology*) [4] et le spectre du DECT pour générer des valeurs de HU simulées. On a ainsi pu remarquer que la décomposition à deux matériaux était plus robuste et précise lorsqu'un *a priori* sur la nature du tissu était connu, et ce même en présence de bruit sur la densité électronique du tissu de référence. Pour des applications VNC en radiothérapie, la méthode ETD a montré sa supériorité par rapport à la méthode à trois matériaux avec une base composée de muscle et de tissu adipeux. La méthode ETD n'induit pas de biais sur la densité électronique VNC et la concentration d'iode.

Les méthodes ont également été testées dans un environnement expérimental. Un étalonnage stoechiométrique adapté à la présence d'iode basé sur le z -space [49] est proposé. L'étalonnage est testé sur une série de solutions d'agent de contraste diluées dont on connaît la composition chimique exacte. L'étalonnage n'induit aucun biais sur la fraction électronique de l'agent de contraste et sur la densité électronique VNC. Un radio-oncologue a également contourné cinq structures sur un patient dont la tumeur se situe à la base de la langue. Les valeurs de HU VNC extraites à partir des trois méthodes ont pu être comparées directement avec les vraies valeurs obtenues à partir d'images sans agent de contraste prises au cours du même examen d'imagerie. On remarque une différence moyenne de 24 HU pour la méthode de décomposition à trois matériaux, de 13 HU pour la méthode ETD et de 9 HU pour la décomposition à deux matériaux qui utilisait une base avec un *a priori* sur la nature du tissu étudié.

Les outils développés dans cet article, décomposition à deux matériaux et étalonnage stoechiométrique adapté à la présence d'iode, pourront être appliqués pour d'autres études pertinentes qui seront abordées davantage dans les prochains chapitres de cette thèse. La méthode ETD pourra être utilisée pour produire des images VNC à partir de n'importe quelles images DECT avec agent de contraste. Il sera donc désormais possible d'éviter un examen d'imagerie supplémentaire aux patients qui sont en phase de planification de traitement en radiothérapie et qui ont besoin d'un examen C+. En plus du gain de temps, la dose d'imagerie du patient est également réduite. Bien que cette dose ne soit qu'une fraction de celle qui est délivrée lors du traitement de radiothérapie, le principe d'ALARA (*as low as reasonably achievable*) doit tout de même être appliqué. Ce principe nous dicte qu'en présence de radiation ionisante, ou lorsque l'on doit donner de la dose à un patient, celle-ci doit être aussi basse que nécessaire. Plus spécifiquement, la méthode ETD pourra également être utilisée pour produire directement des plans de traitement sur des images CT avec agent de contraste. Cependant, on devra préalablement s'assurer que l'impact dosimétrique de l'utilisation d'images VNC est nul et peut être appliqué sécuritairement sur les patients.

Quant à l'impact scientifique des travaux présentés au prochain chapitre, il est pertinent de mentionner que le sujet de l'article a été choisi pour une présentation à la rencontre annuelle de l'*American Association of Physicists in Medicine* en 2017 à Denver.

2.4. ÉTAT DE SOUMISSION

L'article *Robust quantitative contrast-enhanced dual-energy CT for radiotherapy applications* a été soumis au journal *Medical Physics* le 15 mai 2017. Il est présentement accepté et en cours de publication.

2.5. CONTRIBUTIONS ET PERMISSIONS DES AUTEURS

Andréanne Lapointe :

Des codes Matlab pour la simulation théorique des modèles mathématiques et l'étalonnage ainsi que pour l'implémentation des *eigentissues* ont été fournis par Hugo Bouchard et Arthur Lalonde, respectivement. Ma contribution à cet article a été de produire des résultats à partir des simulations théoriques afin de comparer les différentes méthodes proposées. J'ai également adapté les codes fournis pour l'étalonnage à la présence d'iode. J'ai fait toutes les mesures nécessaires à la dilution de solutions d'Omnipaque-240, un agent de contraste iodé dans le laboratoire au Centre de Recherche du CHUM. Les solutions, les fantômes RMI 467 et 472 et une solution d'agent de contraste composé de gadolinium ont été imagés au DECT par mes soins en présence d'un physicien. Tous les codes et les résultats sur des données patients ainsi que leur analyse ont été faits par moi. J'ai écrit et fait les corrections des premiers jets du papier ainsi que participé activement au processus de correction par les pairs.

Arthur Lalonde

- Calculs
- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Houda Bahig

- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Jean-François Carrier

- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Stéphane Bedwani

- Co-direction du projet (support scientifique)
- Analyse des résultats
- Révision de l'article

Hugo Bouchard

- Direction du projet (support scientifique)
- Contribution à la méthodologie
- Rédaction de l'article

La figure 2.2 présente l'accord des coauteurs à inclure l'article *Robust quantitative contrast-enhanced dual-energy CT for radiotherapy applications* dans cette thèse doctorale.

Description de l'article

Titre: Robust quantitative contrast-enhanced dual-energy CT for radiotherapy applications

Auteurs: Andréanne Lapointe, Arthur Lalonde, Houda Bahig, Jean-François Carrier, Stéphane Bedwani, Hugo Bouchard.

État actuel de l'article: Soumis à Medical Physics

Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise **Andréanne Lapointe** à inclure cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre **Applications du tomodensitomètre à double énergie en radio-oncologie.**

Arthur Lalonde

Date: 16 nov 2017

Houda Bahig

Date: 08/12/2017

Jean-François Carrier

Date: 17 nov 2017

Stéphane Bedwani

Date: 17 nov 2017

Hugo Bouchard

Date: 13 Dec 2017

FIGURE 2.2. Accord des coauteurs pour l'article *Robust quantitative contrast-enhanced dual-energy CT for radiotherapy applications*.

Chapitre 3

ROBUST QUANTITATIVE CONTRAST-ENHANCED DUAL-ENERGY CT FOR RADIOTHERAPY APPLICATIONS

Andréanne Lapointe

Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada

Arthur Lalonde

Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada

Houda Bahig

Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada

Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis, Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada

Jean-François Carrier

Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada

Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada

*Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis,
Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

Stéphane Bedwani

*Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Mont-
réal, Québec H3T 1J4, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada*

*Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis,
Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

Hugo Bouchard

*Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Mont-
réal, Québec H3T 1J4, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada*

*Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis,
Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

3.1. ABSTRACT

Purpose : The purpose of this study is to develop and validate accurate methods for determining iodine content and virtual non contrast maps of physical parameters, such as electron density, in the context of radiotherapy.

Methods : A simulation environment is developed to compare three methods allowing extracting iodine content and virtual non-contrast composition : 1) two-material decomposition, 2) three-material decomposition with the conservation of volume constraint, and 3) eigentissue decomposition. The simulation allows comparing the performance of the methods using iodine-based contrast agent contents in tissues from a reference data set with variable density and elemental composition. The comparison is performed in two ways : 1) with a

priori knowledge on the composition of the targeted tissue, and 2) without *a priori* knowledge on the base tissue. The three methods are tested with patient images scanned with dual-energy CT and iodine-based contrast agent. An experimental calibration adapted to the presence of iodine is performed by imaging tissue equivalent materials and diluted contrast agent solutions with known atomic composition.

Results : Results show that in the case of known *a priori* on the composition of the targeted tissue, the two-material decomposition is robust to variable densities and atomic compositions without biasing the results. In the absence of *a priori* knowledge on the target tissue composition, the eigentissue decomposition method yields minimal bias and higher robustness to variations. Results from the experimental calibration and the images of two patients show that the extracted quantities are accurate and the bias is negligible for both methods with respect to clinical applications in their respective scope of use. For the patient imaged with a contrast agent, virtual non-contrast electron densities are found in good agreement with values extracted from the scan without contrast agent.

Conclusion : This study identifies two accurate methods to quantify iodine-based contrast agents and virtual non-contrast composition images with dual-energy CT. One is the two-material decomposition with *a priori* knowledge of the constituent components focused on organ-specific applications, such as kidney or lung function assessment. The other method is the eigentissue decomposition and is useful for general radiotherapy applications, such as treatment planning where accurate dose calculations are needed in the absence of contrast agent.

Keywords : Dual-energy computed tomography, contrast-enhanced computed tomography, virtual non-contrast, material decomposition, contrast media, iodine, radiotherapy

3.2. INTRODUCTION

X-ray computed tomography (CT) is the gold standard imaging technique for radiotherapy treatment planning. It reproduces patient geometries reliably and provides voxelwise

data that is strongly correlated to electron density, allowing accurate characterization of the information required by clinical dose calculation engines. However, non-contrast CT imaging yields low contrast of target objects in soft tissues and, therefore, a limited accuracy for target contouring. Soft tissue contrast can be improved either by combining CT with other imaging modalities, or by using contrast agents to enhance highly-vascularized structures [51]. In radiotherapy, it is crucial that a good delineation of target volumes is achieved to maximize target dose conformity and minimize dose to critical organs. Enhancing image contrast with the injection of a contrast agent is a simple and advantageous strategy to identify vascularized tumors. However, its presence can alter dose calculation by wrongly assigning electron density values where the contrast agent is present [52]. Several studies have shown that dose calculation errors are minimal in the case of head and neck, lung and bladder cancer [53]. But a more conservative approach requires that two scans are performed for treatment planning : one for dose calculation without contrast agent and the other for tumor delineation using contrast enhancement.

The advent of dual-energy CT (DECT) imaging opened the possibility for quantifying contrast agents accurately and provide virtual non-contrast images, while single-energy CT (SECT) is limited or cannot provide the same information [54, 55, 56]. DECT imaging effectively produces two simultaneous CT scans at distinctive energy spectra without motion artifacts. Because the proportion of photoelectric effect and Compton scattering depends on photon energy and tissue elemental composition, one can use DECT to define, differentiate and quantify chemical composition of biological tissues and materials [13, 14, 49]. In contrast-enhanced DECT, the available information per voxel allows solving its fraction of contrast agent, as long as the two chosen energies differentiate its attenuation coefficients, possibly by being optimized with respect to the K -edge [57]. The contrast agent content was shown to correlate with lung function [58] and could be used for lung cancer radiotherapy applications [59]. With a quantified content of contrast agent, the remaining information on the image can be used to extract the electron density of the tissue and create the *virtual non-contrast* (VNC) image. A VNC image is by definition obtained from a pair of

contrast-enhanced images where the Hounsfield units (HUs) are corrected by removing the contribution of the contrast agent [60]. The main advantage of this method is to estimate the CT image that would be obtained in the absence of contrast agent without requiring an additional scan. The accuracy of this technique is yet to be evaluated in the context of radiotherapy dose calculation.

Several post-reconstruction methods, *i.e.*, in the image domain, were proposed in literature to extract iodine content from DECT. To our knowledge, all of them are derived from the material decomposition technique proposed by Lehmann *et al.* [31, 47]. Indeed, stoichiometric calibration techniques for $\rho_e - Z$ formalisms in DECT have not yet been adapted to the presence of high- Z materials [61, 62, 29]. This problem is currently highlighted by difficulties in characterizing the thyroid, which contains about 0.1% of iodine, with DECT [63]. In material decomposition techniques, HUs are typically defined as the weighted sum of base material electronic cross sections times the electron density. The number of degrees of freedom is constrained by the number of energies used, *i.e.*, two in the case of DECT. To adapt the model to the human body where more than two materials are needed to describe HU accurately as a function of energy, additional assumptions need to be made. One additional constraint allowing the model to apparently gain one degree of freedom is the conservation of volumes (CoV). But since this condition is generally not fulfilled, its validity is still a matter of debate [64]. For instance, Liu *et al.* suggested a method based on a prior evaluation of the electron density with a CT calibration approach [5]. However, because it uses the same information to establish the electron density, further used as a constraint in the equation system, the number of degrees of freedom is unchanged. Therefore this three material representation strongly relies on the accuracy of the estimated electron density and does not bring more information than basic decomposition with two materials.

The main goal of the present study is to identify robust and accurate methods to extract iodine content and VNC electron density in the image domain for use in radiotherapy treatment planning. Three existing methods, two- and three-material decomposition (2-MD) model and the method of Lalonde and Bouchard [49], which uses eigentissue decomposition

(ETD), are further adapted to the presence of iodine and for VNC calculations. The capacity of each method to accurately characterize a human tissue containing iodine with and without an *a priori* knowledge on the nature of the underlying tissue is evaluated. The comparison is first performed in a simulation environment taking into account the presence of noise and the variability of atomic composition and density within different tissues. To perform a comparison in an experimental environment with patient data, a stoichiometric calibration adapted to iodine is proposed and tested with the use of seven diluted solutions of an iodine-based contrast agent. Finally, two clinical examples are used to assess the overall performance of each method in characterizing human tissues with and without contrast agent.

3.3. THEORY

3.3.1. Material decomposition for DECT

3.3.1.1. Reduced Hounsfield units

The attenuation coefficient, noted μ , of an arbitrary medium for a given spectrum E is written as follow :

$$\mu_{\text{med}}(E) = n_{\text{e,med}} \sigma_{\text{e,med}}(E), \quad (3.3.1)$$

where $n_{\text{e,med}}$ is the electron density in the medium and $\sigma_{\text{e,med}}$ is the corresponding electronic cross sections. Referring to the definition of Hounsfield Units :

$$\text{HU} = 1000 \times \left(\frac{\mu_{\text{med}}}{\mu_{\text{water}}} - 1 \right), \quad (3.3.2)$$

this last expression can also be rewritten to express the measured data, the reduced HU, noted u , as a function of the electron density of the medium relative to water ρ_e and the electronic cross section relative to that of water f^{med} :

$$u(E) = \frac{\text{HU} + 1000}{1000} = \frac{n_{\text{e,med}}}{n_{\text{e,water}}} \frac{\sigma_{\text{e,med}}(E)}{\sigma_{\text{e,water}}(E)} = \rho_e f^{\text{med}}(E). \quad (3.3.3)$$

3.3.1.2. Two-material decomposition

In DECT, a set containing two independent CT information $\{u(E_1), u(E_2)\}$ is available per voxel, hence the reduced HU in presence of a contrast agent can be expressed exactly as a linear combination of the electronic cross section relative to water for a chosen base material (f_1) and for the contrast agent (f_C) :

$$\begin{aligned} u &= \rho_e [(1 - \lambda)f_1 + \lambda f_C] \\ &= x_1 f_1 + x_C f_C \end{aligned} \tag{3.3.4}$$

where x_1 and x_C are respectively the partial electron densities of the base material and the contrast agent, such that $\rho_e = x_1 + x_C$, and λ is the electron fraction of the contrast agent.

The electron density of soft tissues in absence of contrast agent $\rho_{e,\text{tissue}}$ is estimated by the VNC electron density relative to water $\rho_{e,\text{VNC}}$ extracted from the contrast-enhanced DECT :

$$\rho_{e,\text{VNC}} \equiv \hat{\rho}_{e,\text{tissue}} \approx \rho_{e,\text{tissue}}. \tag{3.3.5}$$

With an additional equation such as the CoV constraint, it is possible for the electron density of the base tissue to be a free parameter. The CoV constraint assumes that the sum of the partial volume of each constituent equals the total volume :

$$V = V_{\text{tissue}} + V_C \tag{3.3.6}$$

where V_{tissue} and V_C are the partial volumes of the tissue and the iodinated contrast agent, respectively, and V is the total volume of the voxel. In terms of electron density and electron fraction, the CoV condition can be written as :

$$1 = \frac{x_C}{\rho_{e,C}} + \frac{x_1}{\rho_{e,1}} \tag{3.3.7}$$

where $\rho_{e,1}$ and $\rho_{e,C}$ are the electron density relative to water of the base material and the contrast agent, respectively.

However, the CoV constraint is not always fulfilled. For example, the dissolution of a small amount of solute in a solvent, such as salt in water, causes a local rearrangement of the molecules without increasing the total volume. In clinical situations, iodine is injected through a saline solution, such as Omnipaque-240 (GE Healthcare, Piscataway, NJ) which is used in this paper. Omnipaque-240 is an aqueous solution with iodine representing 18% of the total mass of iohexol molecule. It is composed of 240 mg/ml of iodine chemically bound in the molecule iohexol ($C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$). When injected into the blood flow, we assume that the contrast agent conserves its volume and therefore we consider that the additional equation from the CoV constraint, equation (3.3.7), is valid.

With the CoV constraint, the system of linear equations for the 2-MD at two energies (E_1 and E_2) is written as :

$$\begin{aligned} u(E_1) &= x_1 f_1(E_1) + x_C f_C(E_1) \\ u(E_2) &= x_1 f_1(E_2) + x_C f_C(E_2) \\ \frac{1}{\rho_{e,VNC}} &= \frac{1}{x_1} \left(1 - \frac{x_C}{\rho_{e,C}} \right). \end{aligned} \tag{3.3.8}$$

To solve x_1 , x_C and $\rho_{e,VNC}$, the equation system requires the knowledge of the electronic cross section relative to water of the base material and contrast agent at both energies.

Photon attenuation can be approximated by a sum of two physical processes : photoelectric and Compton. However, this notation is not exact and thus any two materials cannot perfectly decompose the linear attenuation coefficient. This leads to express f_1 as a function of energy that best represents the average human tissue or the targeted site. The fraction of contrast agent is then extracted by calculating $\lambda = x_C / (x_1 + x_C)$. It is also worth noting that one can show in a few steps, from the latter equation system, the following linear relation between the reduced HU of the measured tissue, the base material, and the contrast

agent :

$$u = \alpha_1 u_1 + (1 - \alpha_1) u_C \quad (3.3.9)$$

with $\alpha_1 = x_1 / \rho_{e,VNC}$.

3.3.1.3. *Three-material decomposition*

The 3-MD method combines two base materials and a contrast agent as follows :

$$\begin{aligned} u &= \rho_e \left[(1 - \lambda) \frac{(x_1 f_1 + x_2 f_2)}{x_1 + x_2} + \lambda f_C \right] \\ &= x_1 f_1 + x_2 f_2 + x_C f_C \end{aligned} \quad (3.3.10)$$

where x_1 and x_2 are the partial density of each material composing soft tissues such that $\rho_e = x_1 + x_2 + x_C$. To solve the equation system of the 3-MD technique with only two energies, the CoV constraint on the two base materials is used, leading to the following system of equations :

$$\begin{aligned} u(E_1) &= x_1 f_1(E_1) + x_2 f_2(E_1) + x_C f_C(E_1) \\ u(E_2) &= x_1 f_1(E_2) + x_2 f_2(E_2) + x_C f_C(E_2) \\ 1 &= \frac{x_1}{\rho_{e,1}} + \frac{x_2}{\rho_{e,2}} + \frac{x_C}{\rho_{e,C}} \\ \frac{1}{\rho_{e,VNC}} &= \frac{1}{x_1 + x_2} \left(\frac{x_1}{\rho_{e,1}} + \frac{x_2}{\rho_{e,2}} \right). \end{aligned} \quad (3.3.11)$$

Similarly to the 2-MD technique, to solve x_1 , x_2 , x_C and $\rho_{e,VNC}$, the equation system requires the knowledge of the electronic cross section relative to water of the two base materials and contrast agent at both energies. The latter equation system also yields the following linear relation combining the reduced HU of base materials and contrast agent :

$$u = \alpha_1 u_1 + \alpha_2 u_2 + (1 - \alpha_1 - \alpha_2) u_C \quad (3.3.12)$$

with $\alpha_1 = x_1/\rho_{e,1}$ and $\alpha_2 = x_2/\rho_{e,2}$.

3.3.1.4. *Eigentissue decomposition*

The choice of the base materials can have a significant effect on the accuracy of the 2-MD and 3-MD techniques. In the case of a known targeted site (*i.e.*, a known organ or structure), the choice is rather straightforward as the anatomy can be identified by the radiologist or radiation oncologist. However, in the context of radiotherapy treatment planning, identifying all organs in the image in such a way is impractical. Therefore, the definition of an optimal base material for the whole body is required. Lalonde and Bouchard [49] proposed a method to extract virtual materials allowing an accurate representation of human tissues with only few measurements. These materials, referred to as eigentissues, are obtained by applying principal component analysis on the partial electron density vectors of a set of reference tissues [65, 63]. The partial electron density vector for a tissue made of M different elements is given by $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_M)$ and contains all information relevant for dose calculation. The eigentissue representation of \mathbf{x} is a linear combination of the vectors \mathbf{p}_k :

$$\mathbf{x} = \sum_{k=1}^M y_k \mathbf{p}_k, \quad (3.3.13)$$

where y_k is the partial electron density of the k^{th} eigentissue composing the medium. All eigentissues are normalized to unity. This implies that in a given tissue, the sum of the fraction of all eigentissues equals its electron density :

$$\rho_e = \sum_{k=1}^M y_k. \quad (3.3.14)$$

In the context of CT data decomposition, the reduced HU are given by :

$$u = \sum_{k=1}^M y_k f_k^{\text{eigen}}. \quad (3.3.15)$$

where f_k^{eigen} are the electronic cross section relative to water for the k^{th} eigentissue.

The eigentissues are sorted in a way that the variance of their fraction within the reference tissues is strictly decreasing for increasing values of k . Thus, if only K information is available, only the fraction of the K more meaningful eigentissues can be solved, the others being assigned to their mean fraction within the reference dataset. Since the later contribution is constant for a given value of K , it can be replaced by a residual eigentissue \mathbf{p}_0 :

$$\mathbf{p}_0 = \frac{1}{y_0} \sum_{k=K+1}^M \bar{y}_k \mathbf{p}_k, \quad (3.3.16)$$

where

$$y_0 = \sum_{k=K+1}^M \bar{y}_k. \quad (3.3.17)$$

Thus, for K information the composition of one tissue is approximated by :

$$\mathbf{x} \approx y_0 \mathbf{p}_0 + \sum_{k=1}^K y_k \mathbf{p}_k. \quad (3.3.18)$$

From there, any physical quantity relevant for dose calculation can be estimated without any further assumption or derivation.

In the context of DECT with a contrast agent for which the relative electronic cross section f_C is known or can be estimated with a calibration procedure, only one information is available to characterize the tissue containing the agent, i.e. $K = 1$. Using the eigentissue representation of human tissues and CoV, one can write the following system to solve the composition in the voxel and estimate its $\rho_{e,\text{VNC}}$:

$$\begin{aligned}
u(E_1) &= \rho_e \left[\lambda f_C(E_1) + \frac{1-\lambda}{\rho_{e,\text{VNC}}} (y_0 f_0^{\text{eigen}}(E_1) + y_1 f_1^{\text{eigen}}(E_1)) \right] \\
u(E_2) &= \rho_e \left[\lambda f_C(E_2) + \frac{1-\lambda}{\rho_{e,\text{VNC}}} (y_0 f_0^{\text{eigen}}(E_2) + y_1 f_1^{\text{eigen}}(E_2)) \right] \\
\frac{1}{\rho_e} &= \frac{1-\lambda}{\rho_{e,\text{VNC}}} + \frac{\lambda}{\rho_{e,C}} \\
\rho_{e,\text{VNC}} &= y_0 + y_1.
\end{aligned} \tag{3.3.19}$$

To solve the unknown λ , ρ_e , $\rho_{e,\text{VNC}}$ and y_1 , the equation system requires the knowledge of the electronic cross section relative to water of the eigentissues and contrast agent at both energies and the value of y_0 , a constant.

3.3.2. Virtual non-contrast image

The use of two independent measurements with DECT allows the possibility of producing a VNC image by removing the contribution of the contrast agent, described by the electron fraction λ , with the following rule :

$$u_{\text{VNC}}(E_k) = \frac{\rho_{e,\text{VNC}}}{1-\lambda} \left[\frac{u(E_k)}{\rho_e} - \lambda f_C(E_k) \right]. \tag{3.3.20}$$

Obviously, the atomic composition of the soft tissue varies spatially within the patient and is therefore approximated either with an *a priori* on the targeted site or with the ETD method (no *a priori*).

3.3.3. Stoichiometric calibration adapted for the presence of iodine

All methods presented previously require a precise evaluation of the electronic cross section (*i.e.* the function f of equation (3.3.3)) of base materials and the contrast agent. Lalonde and Bouchard [49] proposed a method based on a CT calibration that allows estimating the electronic cross section of any human tissue with a prior knowledge of its composition. However, this method can only be suitable for materials containing high- Z elements, such as

iodine, if they are included in the model. Therefore, the stoichiometric calibration proposed by Lalonde and Bouchard must be applied in the context of contrast imaging.

As proposed by Lalonde and Bouchard [49], the Z -space approach allows to obtain f values of the base materials from experimental measurements using a calibration phantom. For a specific element, the electronic cross section f^{elem} can be approximated by the following expansion :

$$\hat{f}^{\text{elem}} \equiv \sum_{l=1}^L b_l Z_i^{l-1} \quad (3.3.21)$$

where Z is the atomic number, b_l are obtained from a prior calibration for each photon spectrum and L is the chosen order. This equation can be generalized for an arbitrary medium described by the following set of electron fractions $\{\lambda_1, \dots, \lambda_M\}$:

$$\hat{f}^{\text{med}} \equiv \sum_{l=1}^L b_l \overline{Z}^{l-1}, \quad (3.3.22)$$

where

$$\overline{Z}^l = \sum_{i=1}^M \lambda_i Z_i^l. \quad (3.3.23)$$

To find the coefficients experimentally for each energy $b = \{b_1, \dots, b_L\}$, a calibration phantom is used where the elemental compositions and electron densities are known. The phantom must contain a number K of both tissue-equivalent plastics and iodine-based inserts superior or equal to L , being the order used in the Z -space.

To solve the coefficients b_l , a weighted fit can be performed to account for the non-uniformity of the atomic number spacing. Iodine is an element particularly distinctive from those composing the human tissues, with a difference of 33 in atomic number from calcium. Hence a superior weight to compensate its isolation can be used in the fit to minimize the uncertainty of the estimated electronic cross sections f . With this method, the solution is modified from the original approach [49] to include weights in the matrix system :

$$\mathbf{b} = (\tilde{\mathbf{F}}_{\text{cal}}^T \tilde{\mathbf{F}}_{\text{cal}})^{-1} \tilde{\mathbf{F}}_{\text{cal}}^T \tilde{\mathbf{u}}_{\text{cal}} \quad (3.3.24)$$

with the elements of the matrix $\tilde{\mathbf{F}}_{\text{cal}}$ given by :

$$\left(\tilde{\mathbf{F}}_{\text{cal}}\right)_{j,l} = (\mathbf{F}_{\text{cal}})_{j,l} w_j \quad (3.3.25)$$

for $j \in \{1, \dots, K\}$ and $l \in \{1, \dots, L\}$. $(\mathbf{F}_{\text{cal}})_{j,l}$ are the elements of the matrix \mathbf{F}_{cal} (defined in ref. [49]) and w_j are weights given to each insert material. The elements of the array $\tilde{\mathbf{u}}_{\text{cal}}$ are given by :

$$(\tilde{\mathbf{u}}_{\text{cal}})_i = (\mathbf{u}_{\text{cal}})_i w_i \quad (3.3.26)$$

where \mathbf{u}_{cal} is the energy-specific array of reduced HU.

3.4. MATERIALS AND METHODS

3.4.1. Theoretical calculations

3.4.1.1. Simulation environment

CT data is simulated using the XCOM photon cross sections database [4]. The data is generated using the spectral information of the Siemens SOMATOM Definition Flash CT scanner kindly provided by the manufacturer (Siemens Healthineers, Forchheim, Germany). Calculations and simulations are performed using MATLAB R2015b (MathWorks, Natick, MA). For a given energy spectrum, the mass attenuation coefficient of a given mixture is represented by the following relation :

$$\left(\frac{\mu}{\rho}\right) = \sum_i \omega_i \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_i \quad (3.4.1)$$

where ω_i is the mass fraction of the i^{th} element in the mixture.

A Monte Carlo sampling method is implemented to evaluate the impact of tissue variability on extracted VNC electron densities and contrast agent fraction. Normally-distributed deviations in tissue electron density, tissue elemental compositions and contrast agent electron fraction are sampled based on a user-defined standard deviation and mean. The analysis

TABLEAU 3. I. Summary of parameters used for the simulated performance comparison.

Case	Method	Tissues of interest	Base	Std of $\rho_{e,\text{tissue}}$
1	2-MD	Kidney	Kidney	0.02
	3-MD		Kidney + adipose tissue	
	ETD		Eigentissue 1	
2	2-MD	Skeletal muscle $+1\sigma$	Skeletal muscle	0.02
	3-MD		Skeletal muscle + adipose tissue	
	ETD		Eigentissue 1	
3	2-MD	All tissues	Skeletal muscle	0.02
	3-MD		Skeletal muscle + adipose tissue	
	ETD		Eigentissue 1	

is performed with ETD, 2-MD and 3-MD. The density and composition of 43 reference soft tissues used in the simulation originate from the data of Woodard and White [65] and White *et al* [63]. For some tissues, we use the information available on the standard deviation of composition variations. The contrast agent considered in the simulation is based on the characteristics of the Omnipaque-240 : iodine concentration of 240 mg/mL, mass density at 37° C of 1.2760 g/mL and electron density relative to water of 1.2035. The mass density of Omnipaque-240 is assumed constant over the range of temperature used for the data collection.

Three different cases are investigated with distinctive sets of parameters and are summarized in table 3. I. For each case, simulated CT data is obtained by combining a base tissue of interest with a 0.02 mass fraction of Omnipaque-240. The resulting electron density $\rho_{e,\text{tissue}}$ of this new mixture is estimated with the CoV constraint and can be modified by adding random Gaussian errors, such as for cases 1 and 2. For case 2, the tissue of interest is the skeletal muscle plus one standard deviation σ away from the reference composition. For case 3, randomly chosen tissues from the reference list are used. For each simulation, five million samples are computed.

The performance of the methods with the introduction of noise for cases 1, 2 and 3 is investigated. A Gaussian noise is added to HUs in every voxel for two pairs of standard deviations : (11, 10) HU and (26, 23) HU for low/high kVp, respectively.

3.4.1.2. *Quantities relevant to radiotherapy*

To evaluate the performance of the methods in the context of radiotherapy dose calculation, three quantities are evaluated : the photon mass energy absorption (EAC) of iridium-192, the linear attenuation coefficient of cobalt-60 and the stopping power relative to water (SPR) of 200 MeV protons. For a given knowledge of the electron density and elemental composition (via the content of base tissue or base tissues and VNC electron density), the EAC and the attenuation coefficient are computed with the additivity rule reported in equation 3.4.1. The SPR of elements is computed using Bethe-Bloch's equation and the Bragg additivity rule for the I -value [66].

3.4.2. **Experimental environment**

3.4.2.1. *Dual energy CT scans*

We use the Siemens Somatom Definition Flash dual source CT scanner which has two separated X-ray tubes acquiring data simultaneously. In this study, we used exclusively the 100/Sn140kVp acquisition where the tube utilizing the 140 kVp setting incorporates a spectral shaping tin filter of 0.1 mm. Although a 80 kVp setting allows a better spectral separation, a lower potential would result in a higher noise and could induce errors on post-processing algorithms. A 100 kVp was thus chosen for this study [29]. In this work, the imaging dose level achieved with the DECT scans are comparable to the SECT scans.

The impact of the reconstruction kernel, the slice thickness and the strength of SAFIRE [67] on HUs is investigated with the phantom Gammex 467 for all scanning protocols used. For each rod, the difference on average HUs is found within less than ± 1.2 HU, showing that the scanning parameters only significantly affect noise. Because the stoichiometric calibration method uses average HUs taken over large homogeneous regions of interest, input data has negligible standard deviation and therefore the model is found insensitive to convolution kernels, slice thicknesses and strength of SAFIRE used in this study.

TABLEAU 3. II. Details of the diluted solutions of Omnipaque-240.

Iodine concentration (mg/mL)	Volume of water (mL)	Volume of Omnipaque-240 (mL)
1.92	49.6±0.1	0.40±0.01
3.8	49.2±0.1	0.80±0.01
4.8	49.0±0.1	1.00±0.01
7.2	48.5±0.1	1.50±0.01
9.6	48.0±0.1	2.0±0.1
14.4	47.0±0.1	3.0±0.1
31.2	43.5±0.1	6.5±0.1

3.4.2.2. *Experimental stoichiometric calibration*

For the stoichiometric calibration, two phantoms are used : the Gammex 467 and 472 (Gammex, Inc., Middleton, WI). The Gammex 467 phantom is a 33 cm diameter cylinder of solid water containing interchangeable rods of 13 human tissue substitutes and one vial of liquid water. The Gammex 472 phantom is also composed of solid water with 16 interchangeable rods of different concentrations of iodine and calcium. The iodine and calcium rods are scanned separately to damp down beam hardening effects.

In addition to the calibration phantom, seven diluted solutions of Omnipaque-240 and one of pure ProHance contrast agent (Bracco Diagnostics, Princeton, NJ) are used. Those solutions with known composition are scanned and the data is added to the calibration technique. The presence of gadolinium ($Z=64$) in ProHance contrast agent allows reducing the uncertainty of the iodine electronic cross section. Adding a higher atomic number to the data set allows to reduce error caused by having a highly strategic point, iodine, as an end point in the fit. For each solution, the iodine concentration and the corresponding volume in water and Omnipaque-240 are represented in table 3. II.

The corresponding HU for each material required during calibration is averaged over a cylindrical region of interest of 7.9 cm^3 to eliminate the influence of noise. The weights of all rods containing the iodine solution are gradually increased until the difference with the precedent electronic cross section relative to water of Omnipaque-240 is less than 5×10^{-6} with an order $L = 5$. The set of images used for the stoichiometric calibration are reconstructed with standard body kernels, Q30s and Q30f, and with slice thicknesses of 2 and 3 mm.

3.4.2.3. *Clinical examples*

Two clinical examples are provided to evaluate the performance of extracting VNC electron density as well as describing the base material in the absence of contrast agent. The study and retrospective use of patients images are approved by our institutional ethics committee. The three studied methods (ETD, 2-MD and 3-MD) are implemented in MATLAB.

Patient #1 is a 6-month follow-up of prostate cancer treated with low dose rate brachytherapy. The DECT acquisition is performed at 100/Sn140 kV with other scan parameters as follows : rotation time of 1.0 s, pitch of 1.05, slice thickness of 3 mm, field of view of 350 mm and effective tube current of 143 mAs for tube A ; 111 mAs for tube B. Projection data are reconstructed, using a D30s kernel with a resolution of $[0.68 \times 0.68 \times 3.0] \text{ mm}^3$. The identification of the soft tissues from the prostate patient is processed using a manual segmentation method. The patient data is characterized using the ETD and 3-MD methods setting the contrast agent content to zero. The extracted VNC electron density with both methods are compared to the reference electron density extracted with a gold standard DECT method (*i.e.*, the ETD method adapted for DECT in the absence of contrast agent).

Patient #2 is a head and neck case presenting a tumor at the base of the tongue and undergoing a contrast-enhanced DECT scan at 100/Sn140 kV and a SECT scan at 120 kVp. The CT parameters included a slice thickness of 3 mm, a reconstructed FoV of 500 mm, a rotation time of 0.5 second and a pitch of 0.6 and 0.7 respectively for the DECT and SECT scan. The tube currents are 194 mAs for the couple of energy of 100/Sn140 kV and 420 mAs for 120 kVp. The images are reconstructed with standard body kernels, D30f and B30f for the DECT and the SECT scan, respectively with a resolution of $[0.98 \times 0.98 \times 3.0] \text{ mm}^3$. The VNC images produced from the DECT scans (100/Sn140 kV) do not allow to directly compare HU values with the 120 kVp non-contrast scan. An additional stoichiometric calibration with the method of Lalonde and Bouchard [49] is performed with the Gammex 467 using the same parameter as for the acquisition of the patient data. It allows finding the electronic cross section relative to water of the material composing the base of the ETD and the 2-MD methods in order to find the reconstructed VNC HU to 120 kVp. It is expected that the

uncertainties introduced by the calibration to be minimal compared to the error induced by the VNC approximation. A radiation oncologist identifies and contours specific tissues for comparison purpose between the VNC HUs obtained by ETD, 2-MD, and 3-MD. All described methods used for VNC purpose consider a non-negative least square method to assure positive solutions for λ , ρ_e and $\rho_{e,\text{VNC}}$.

3.4.2.4. *Uncertainty analysis*

Variance analysis is achieved to obtain an accurate evaluation of uncertainties from experimental measurements. Uncertainties in the estimation of parameters proper to the stoichiometric calibration and the material decomposition are dependent on the random behavior of the sets of reduced HU $\{u(E_1)\}$ and $\{u(E_2)\}$. We use the hypothesis that variables behave according to a Gaussian distribution with fixed variance over the HU domain. This way, the uncertainty estimator is equal to

$$\sigma_{k,\text{meas}} \approx \sqrt{\frac{1}{\nu} \sum_{i=1}^N (u_{k,\text{meas},i} - \hat{u}_{k,i})^2} \quad (3.4.2)$$

with ν the number of degree of freedom, $u_{k,\text{meas},i}$ and $\hat{u}_{k,i}$ the measured linear attenuation coefficient and the estimated linear attenuation coefficient, respectively, and N is the number of voxels. The uncertainty propagation on energy-specific values of f is calculated from the uncertainties on the set of variables $\{x_k\}$, with $k = [1, \dots, N]$ with the following rule :

$$\text{COVAR}(g(\{x_i\}), h(\{x_j\})) = \sum_{ij} \frac{\partial g}{\partial x_i} \frac{\partial h}{\partial x_j} \text{COVAR}(x_i, x_j). \quad (3.4.3)$$

This relation is at the basis of the variance analysis of VNC HU, VNC electron density and contrast agent electron fraction.

3.5. RESULTS

3.5.1. Theoretical validation and performance comparison

Table 3. III shows the performance comparison in the simulation environment with the three decomposition methods : 2-MD, 3-MD, and ETD. The differences are presented in

TABLEAU 3. III. Theoretical calculations of the mean and the standard deviation of errors in VNC electron density $\Delta\rho_{e,\text{VNC}}$ and in electron fraction $\Delta\lambda_C$ of the contrast agent for three cases with the 2-MD, the 3-MD and the ETD methods.

Case	Method	Noise levels	$\Delta\rho_{e,\text{VNC}}$		$\Delta\lambda_C$	
			Mean $\times 10^{-4}$	Std $\times 10^{-2}$	Mean $\times 10^{-4}$	Std $\times 10^{-2}$
1	2-MD	0/0	0	0	0	0
	3-MD		-0.37	0.2	0.41	0.2
	ETD		-16	0.0	13	0.0
1	2-MD	11/10	-0.47	2.0	0.50	0.3
	3-MD		-1.3	2.2	1.4	0.5
	ETD		-16	1.9	13	0.3
1	2-MD	26/23	-2.2	4.5	2.8	0.7
	3-MD		-4.8	5.1	5.5	1.2
	ETD		-18	4.6	15	0.7
2	2-MD	0/0	-5.1	0.0	4.7	0.0
	3-MD		-6.3	0.2	5.6	0.2
	ETD		-22	0.1	18	0.1
2	2-MD	11/10	-5.8	2.0	5.2	0.3
	3-MD		-7.1	2.2	6.6	0.5
	ETD		-22	2.0	18	0.3
2	2-MD	26/23	-7.4	4.5	7.4	0.7
	3-MD		-11	5.1	11	1.2
	ETD		-24	4.6	20	0.7
3	2-MD	0/0	16	0.3	-12	0.3
	3-MD		-23	2.3	93	6.9
	ETD		1.0	0.4	-2.7	0.4
3	2-MD	11/10	15	2.0	-12	0.5
	3-MD		-24	3.2	96	7.0
	ETD		0.50	2.0	-2.1	0.5
3	2-MD	26/23	13	4.5	-8.6	0.9
	3-MD		-28	5.6	116	47
	ETD		-1.3	4.5	0.82	0.8

terms of mean and standard deviations of $\rho_{e,\text{VNC}}$ and λ_C for the three different cases defined in table 3. I. The performance for three noise levels in cases 1, 2 and 3 are presented.

The performance of the three methods in determining physical parameters relevant to radiotherapy dose calculation in the presence of noise is evaluated and presented in table 3. IV. The mean error and the root mean square (RMS) errors are shown for the EAC of iridium-192, the linear attenuation coefficient of cobalt-60 and the SPR of 200 MeV protons.

3.5.2. Stoichiometric experimental calibration

To evaluate the accuracy of the relative cross section of Omnipaque-240 with the stoichiometric experimental calibration adapted to the presence of iodine, seven diluted solutions of Omnipaque-240 of distinctive concentrations are used. Since only two materials compose

TABLEAU 3. IV. Mean error (bias) and root mean square (RMS) error of physical parameters relevant to dose calculation extracted with the 2-MD, the 3-MD and the ETD methods on case 3 with Gaussian noise ($\sigma_{\text{HU,low}} = 11$ HU and $\sigma_{\text{HU,high}} = 10$ HU).

Method	$\left(\frac{\mu_{\text{ab}}}{\rho}\right)$ for Ir-192 (in cm^2/g)		μ for Co-60 (in cm^{-1})		S for 200 MeV protons (relative to water)	
	Mean $\times 10^{-4}$	RMS $\times 10^{-4}$	Mean $\times 10^{-4}$	RMS $\times 10^{-4}$	Mean $\times 10^{-4}$	RMS $\times 10^{-4}$
2-MD	-0.66	1.4	3.2	9.8	-5.2	2.0
3-MD	-1.47	4.5	1.0	13	-36	3.0
ETD	-0.30	2.2	-0.06	9.4	1.1	2.0

those solutions (*i.e.*, water and the contrast agent), a 2-MD is performed with a base composed of water and the contrast agent being pure Omnipaque-240. Figure 3.1 shows the results obtained. The Omnipaque-240 electron fraction and the non-contrast electron density relative to water are displayed with their respective theoretical values obtained with concentrations reported in table 3. II, ranging from 1.92 mg/mL to 31.2 mg/mL. The uncertainty resulting from the calibration and the theoretical data are reported with a 2σ statistical significance (*i.e.*, $k=2$) calculated with equations (3.4.2) and (3.4.3). The stoichiometric calibration method yields no obvious bias either on the electron fraction of the Omnipaque-240 or the non-contrast electron density over the complete set of iodine concentrations.

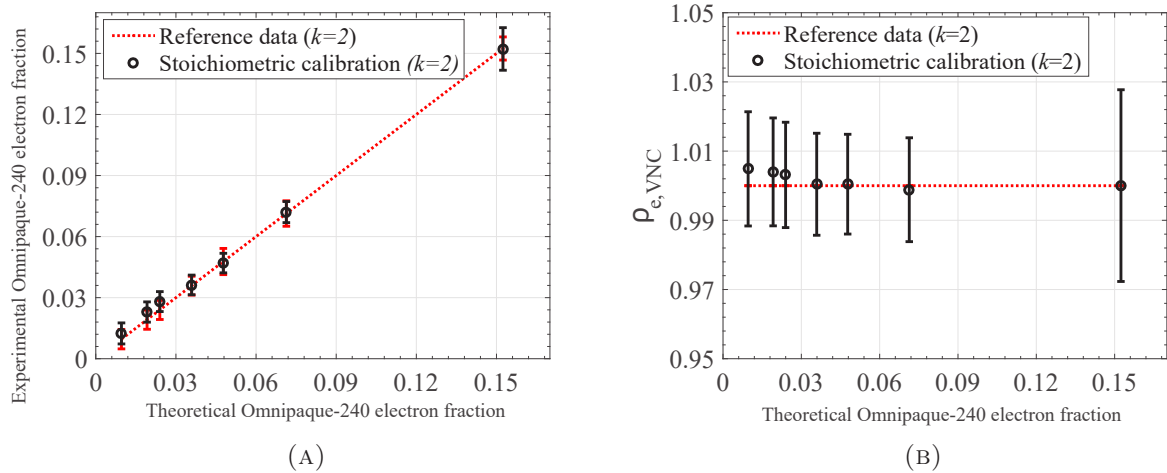


FIGURE 3.1. Stoichiometric calibration technique involving the Omnipaque-240 contrast agent : (a) contrast-agent electron fraction, and (b) VNC electron density relative to water. Reference data refers to the theoretical values based on known stoichiometry when the contrast agent is being diluted with water. Uncertainties are shown with a statistical level of $k = 2$.

3.5.3. Clinical examples

Analysis of the prostate case (patient #1) demonstrates the elimination of the bias with the ETD method, in comparison to the 3-MD technique. In this case, because many tissues are analyzed altogether, there is no *a priori* on each voxel and therefore the 2-MD method is left out of the comparison. Because the DECT scans are performed in the absence of contrast agent, the contrast fraction is set to zero in the equation systems which constrains the tissue to be represented only by the base, *i.e.*, for ETD, the first and the residual eigentissues, and for 3-MD, adipose and muscle. Figures 3.2a and 3.2b shows the distribution of the electron density in soft tissues only computed with the ETD and 3-MD methods. The reference electron density is computed using the original ETD method with two variable eigentissues and one residual eigentissue, a technique shown to be accurate with DECT data and comparable to other gold standard techniques[49]. The ETD method yields a higher determination coefficient than the 3-MD technique (*i.e.*, 0.9644 versus 0.9162), and obviously reduces systematic errors in the low HU range.

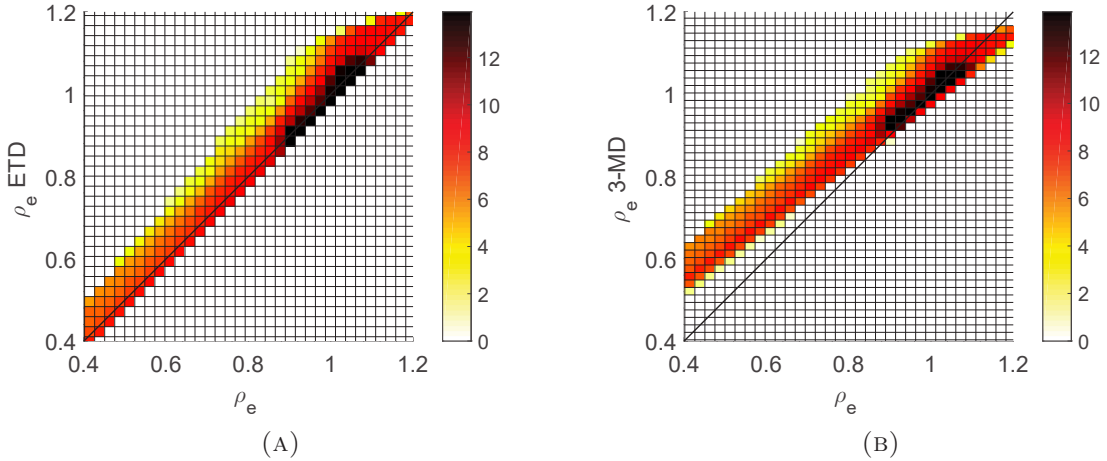


FIGURE 3.2. Statistical distribution of the electron densities of soft tissues in the prostate case (patient #1) computed with (a) the ETD method and (b) the 3-MD method, both as a function of the reference electron density extracted with a DECT gold standard technique. The determination coefficient for both method are respectively of 0.9644 and 0.9162 for the ETD and 3-MD methods. The color scale shown on a natural logarithmic scale represents the occurrence of each HU pairs.

Five structures of the head and neck case (patient #2) contoured by a radiation oncologist are described in figure 3.3. HU values of the non-contrast SECT scan are averaged over each structure and their corresponding electron densities are computed with the method of Schneider *et al.* [10]. Each structure is recontoured on the contrast-enhanced DECT scans and the corresponding VNC values are reported in table 3. V. Physical parameters extracted from the contrast-enhanced DECT scans are computed with the 2-MD, 3-MD and ETD methods. Since the structure is identified by a radiation oncologist, the 2-MD method is used with *a priori* knowledge on the target tissue composition. The base material of the 3-MD technique is composed of adipose tissue and skeletal muscle, while the one of the 2-MD technique uses the tabulated composition of the target structure [65, 63]. Estimated values of contrast agent contents (λ_C) range from 0.001 and 0.030 over the five structures. No significant correlation is found between λ_C values and the differences between the VNC and non-contrast images, except for the 3-MD technique which shows increasing error with increasing λ_C (results not shown in this paper).

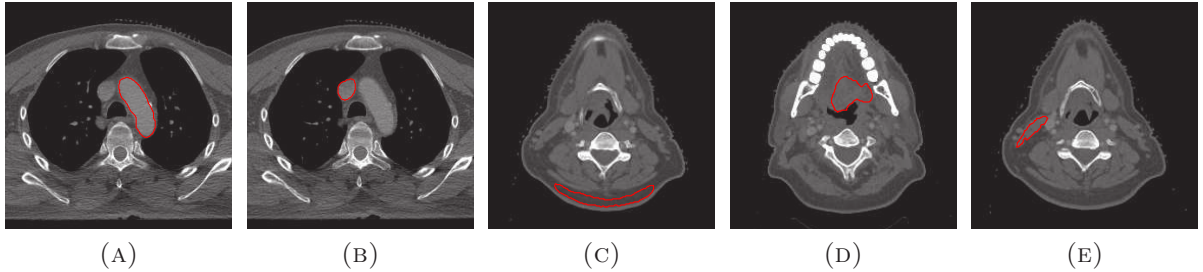


FIGURE 3.3. Delineation of structures by the radiation oncologist of the head and neck case (patient #2) : (a) Aorta, (b) Superior vena cava, (c) Adipose tissue, (d) Tumor, (e) Sternocleidomastoid muscle.

3.6. DISCUSSION

The simulation environment allows predicting the theoretical robustness of the methods. For case 1, where an *a priori* on the nature of the targeted tissue is perfectly known, the 2-MD method performs as expected, being the most robust and accurate for all three methods in presence or absence of noise and/or density variations. Results also show that using the *a priori* on the targeted tissue with the 3-MD technique is not optimal, likely because the

TABLEAU 3. V. Comparison of HUs and electron density values for five different structures of the head and neck case (patient #2) ((a) Aorta, (b) Superior vena cava, (c) Adipose tissue, (d) Tumor, (e) Sternocleidomastoid muscle) extracted from the non-contrast SECT (C-) and the contrast-enhanced DECT with the ETD method, the 3-MD and the 2-MD with *a priori* on the nature of the targeted tissue. ρ_{VNC} HUs are extracted at 100/Sn140 kV and recalculated for 120 kVp. The *a priori* tissue compositions used for the 2-MD method are : bloodwhole for structures (a) and (b), adipose tissue for structure (c) and skeletal muscle for structures (d) and (e).

	C-		2-MD with <i>a priori</i>		3-MD		ETD	
	HU	$\rho_{e,\text{tissue}}$	HU _{VNC}	$\rho_{e,\text{VNC}}$	HU _{VNC}	$\rho_{e,\text{VNC}}$	HU _{VNC}	$\rho_{e,\text{VNC}}$
(a)	38	1.029(5)	51(9)	1.042(8)	20(8)	1.017(5)	41(8)	1.039(6)
(b)	41	1.031(5)	27(8)	1.018(8)	6(5)	1.007(4)	19(6)	1.068(6)
(c)	-95	0.924(5)	-95(7)	0.923(7)	-67(11)	0.970(8)	-92(8)	0.904(6)
(d)	59	1.045(5)	43(8)	1.033(8)	31(9)	1.026(6)	35(7)	1.032(7)
(e)	56	1.043(5)	52(9)	1.041(8)	43(12)	1.035(9)	45(9)	1.043(7)

CoV constraint is not a valid approximation, as it is outperformed in our example by the 2-MD method. Obviously, the ETD is not adapted to this particular situation where the targeted site is known and shows results with an absolute mean error significantly higher than the other methods. In case 2 we simulate a situation focused on skeletal muscle where the base material composition of the 2-MD and 3-MD techniques differs from the average tissue by exactly one standard deviation, in this way simulating a systematic error on the *a priori* knowledge of the targeted structure. A small advantage is given to the 2-MD technique compared to the 3-MD technique, and the ETD method is outperformed again. In case 3, all tissues are studied in such a way that the *a priori* knowledge is only valid for one organ. This intends to evaluate the overall performance of the methods in the context where a large number of structures need to be analyzed at the same time (e.g., radiotherapy treatment planning). Results show an undeniable advantage for the ETD method in the context of VNC scan on $\rho_{e,\text{VNC}}$. Obviously, the performance of each method depends on the choice of the base materials. When *a priori* knowledge on the composition of targeted tissue is available, one would expect the 2-MD technique to be appropriate. Overall, results show that the 3-MD method brings little to no advantage and can be replaced with no loss of information by the 2-MD method. In the context where no *a priori* on the composition of the targeted tissue is to be used, the ETD method appears overall better than the 2-MD,

when considering all tissues having with an equal statistical weight. This suggests that for the context of dose calculation where VNC images are potentially crucial, the ETD method offers a better overall performance in extracting VNC electron density and beam interaction cross sections, as shown in table 3. IV. In the latter table, the ETD method shows better overall performance for determining key quantities for brachytherapy with iridium-192, external radiotherapy with cobalt-60 and proton therapy.

To confirm the theoretical prediction in a clinical environment, we provide two relevant examples : a prostate case (patient #1) and a head and neck case (patient #2). For patient #1, results show that the base used to characterize the tissue in the absence of contrast agent with the ETD method is more accurate than the 3-MD method. As shown in figure 3.2a, electron densities of the base tissue are extracted accurately with the ETD method while they are biased in low HUs with the 3-MD technique, as shown in figure 3.2b. This is explainable by the fact that 3-MD method uses the CoV constraint between its two base materials (adipose tissue and muscle in this case), which does not allow HU of the base tissue to equal zero, conversely to the ETD method. This feature is shown in figure 3.4.

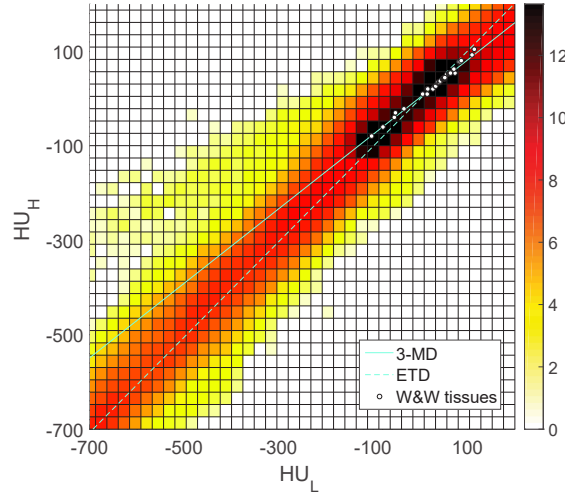


FIGURE 3.4. HU-HU histogram representation of DECT data for the prostate case (patient #1), not involving contrast agent. The color scale shown on a natural logarithmic scale represents the occurrence of each HU pairs. The superimposed straight lines are the ones constraining the data to follow the base tissues defined in the ETD and 3-MD methods.

For patient #2, the analysis of the non-contrast SECT scan and the VNC scan calculated from a contrast-enhanced DECT scan is shown in table 3. V, allowing to further confirm some of the conclusions derived from the theoretical validation. This clinical example confirms that the 2-MD is more effective when an *a priori* is known on the nature of the organ compared to the ETD, with a mean error of 24 HU for the 3-MD, 13 HU for the ETD versus 9 for the 2-MD technique. The latter performs particularly well in the sternocleidomastoid muscle chosen for its composition that represents very well the mean muscle. On the other hand, the base of tongue tumor is an interesting structure because its nature is not well defined, its composition can include some necrosis, adipose tissues or vascular tissue. The errors on VNC parameters do not show a biased behavior and therefore we cannot conclude that the only source of uncertainties is induced by a poor evaluation of the electronic cross section of the contrast agent with the stoichiometric calibration. The difference in the atomic composition of the blood from arteries and veins and from patient to patient can lead to further inaccuracy in the evaluation of HU values which could explain the bigger difference for the superior vena cava (b). The overall difference in iodine fraction can also be affected by the size of the patient [68, 55] since the proposed solutions are applied in the domain image. A bone segmentation is also required for applying VNC algorithms for radiotherapy applications and is therefore a limitation of the proposed methods. The performance of the 3-MD versus the ETD method in a context where no *a priori* is known on the nature of the tissue confirms again the superiority of the ETD technique in evaluating a VNC electron density or non-contrast HU. In comparing electron densities extracted from the non-contrast SECT HU values and the proposed VNC methods, a paired t-test yields p -values ranging between 0.14 and 0.89 for the 2-MD technique using tabulated *a priori* knowledge of the structure, showing that differences between non-contrast and VNC electron densities are not significantly different. The same analysis shows that electron densities are wrongly assigned in one out of five structures with ETD method ($p=0.01$), and in three out of five structures with 3-MD method ($p = 3 \times 10^{-5}$, $p = 2 \times 10^{-3}$ and $p = 9 \times 10^{-3}$). The error on VNC electron density for the three methods does not appear to be correlated with iodine concentration, except for the 3-MD which errors

increases with increasing iodine concentration. This suggests that 2-MD and ETD techniques perform well under these circumstances, independently of the contrast agent electron fraction within a range of 0.001-0.030.

It is clear that the robustness of the 2-MD method depends on the accuracy of the prior knowledge of the composition of the targeted tissue. This non-statistical uncertainty (type B) is not included in table 3. V to allow evaluating if the data behaves outside of statistical expectations (type A uncertainty from calibration). In the head and neck patient example, none of the p -values are below the 0.05 level with the 2-MD method, which suggests that the error on the prior elemental composition has no significant impact on the data. This is in agreement with table 3. III for case #3 (all tissues using muscle as prior knowledge) and no noise, where we find a systematic error of 0.16% and statistical error of 0.3% for a 2% density variation, as suggested by Woodard and White.[65] These are negligible compared to calibration uncertainty (about 0.8%) as shown in table 3. V.

3.7. CONCLUSION

In this present study, we identify and adapt two different methods for quantifying contrast agent contents and VNC electron density for the context of radiotherapy. The first method is an adaptation of the two-material decomposition, which relies on *a priori* knowledge of the composition of the targeted tissue. The other method is adapted from the eigentissue decomposition technique proposed earlier by Lalonde and Bouchard [49] and does not rely on specific prior knowledge of the tissue composition. Both methods are validated in a simulation environment against the common three-material decomposition technique. To translate the methods in a clinical environment, we propose a stoichiometric calibration adapted to the presence of iodine where the self-consistency is verified with calibrated solutions. Findings in the theoretical environment are verified with clinical data, which shows the potential of the methods for radiotherapy applications. Future work will evaluate the impact of these methods on the accuracy of radiotherapy dose calculation.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported in part by MITACS (no. IT04289) and Siemens Healthineers. The authors are grateful to Danis Blais, Charles Martel and Dr. Philip Wong from CHUM for their contribution to this study.

Chapitre 4

INTRODUCTION À L'ARTICLE 2

4.1. SYSTÈME RESPIRATOIRE

Le poumon, représenté à la figure 4.1, est un organe de l'appareil respiratoire situé à l'intérieur du thorax. Il permet le transfert de l'oxygène provenant de la bouche au sang et l'évacuation dans l'air du dioxyde de carbone. Les échanges se font au niveau des alvéoles représentés à la figure 4.2. L'homme possède deux poumons, le gauche et le droit, qui sont eux-mêmes composés de lobes. Le poumon gauche possède deux lobes : le supérieur et l'inférieur, tandis que le poumon droit en a trois, le supérieur, le moyen et l'inférieur. Les lobes sont séparés par des scissures qui permettent un glissement sans friction lors de la déformation due au processus de ventilation. La plèvre est une membrane fine qui recouvre les poumons afin de les protéger tel un coussin. Elle produit un lubrifiant liquide pour que les poumons puissent bouger sans problème dans la cavité thoracique.

Deux des fonctions essentielles du poumon sont la ventilation et la perfusion. La ventilation pulmonaire est un phénomène qui permet la transformation du sang désoxygéné venant du cœur en sang oxygéné qui y retournera pour être redistribué à l'ensemble du corps. L'air se déplace vers les poumons lorsque la pression de l'air dans les poumons est inférieure à celle de la pression de l'air dans l'atmosphère. Les échanges gazeux se font entre les alvéoles, représentés à la figure 4.2, et le sang. De son côté, la perfusion pulmonaire est le processus physiologique qui permet d'alimenter les poumons en nutriments et oxygène nécessaires à

son métabolisme. C'est dans le sang à l'intérieur des artères et des capillaires que sont transportés les composés chimiques et qui irriguent les tissus biologiques. À cause des différences de pressions, les capillaires pulmonaires permettent d'échanger l'oxygène et le CO_2 dans les alvéoles qui sont sous la forme d'un sac creux. Ainsi, plus il y a de capillaires, plus la quantité d'échanges gazeux est grande [1].

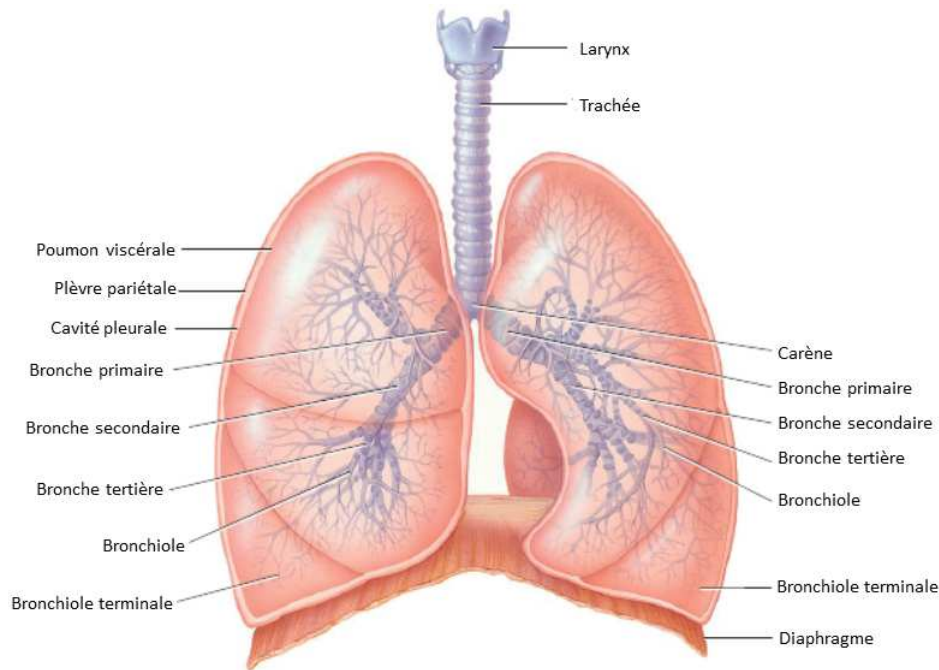


FIGURE 4.1. Représentation de l'anatomie du poumon [1].

4.2. IMAGERIE FONCTIONNELLE DU POUMON

La fonction primaire du poumon est l'échange d'oxygène et de dioxyde de carbone entre l'air inhalé et le sang. Afin d'obtenir un transport efficace de gaz dans le poumon, une bonne perfusion et ventilation, ainsi qu'un bon rapport ventilation-perfusion est nécessaire [69]. L'imagerie fonctionnelle régionale du poumon se fait actuellement, entre autres, en clinique à l'aide de la scintigraphie en médecine nucléaire. Cette technique d'imagerie nécessite l'injection d'un produit radiopharmaceutique composé d'un agent actif et d'un radioisotope. Le but de l'agent actif est de se concentrer dans un organe cible afin que le rayonnement du radio-isotope soit détecté. C'est la nature du médicament radiopharmaceutique qui définit le type d'information obtenu. Pour le poumon, des cartes de ventilation sont acquises

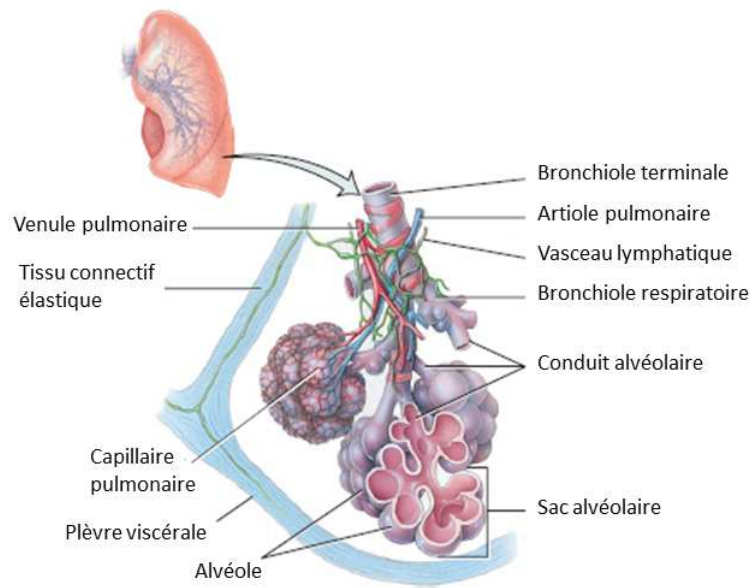


FIGURE 4.2. Représentation des alvéoles [1].

en faisant respirer un gaz radioactif au patient, et des cartes de perfusion en injectant un produit radioactif, le technétium-99 métastable, dans le sang. Ce produit passe dans la circulation pulmonaire et bloque temporairement les plus petites artères et capillaires pulmonaires permettant ainsi de représenter la perfusion pulmonaire régionale [16].

La figure 4.3 représente un patient injecté au technétium-99 métastable [7] et montre le niveau de perfusion pulmonaire de ce patient. La tomographie par émission monophotonique (TEMP) combinée avec un CT (TEMP/CT) est une technique d'imagerie basée sur la scintigraphie. Elle permet de reconstruire des images tridimensionnelles de l'information fonctionnelle superposée sur l'information anatomique obtenue à partir d'un CT basse dose.

4.3. TRAITEMENT DE CANCER DU POUMON EN RADIOTHÉRAPIE

Le cancer du poumon est le deuxième plus commun au Canada après le cancer du sein (26.1%) chez la femme et de la prostate (24.5%) chez l'homme. C'est également le type de cancer ayant le taux de survie le plus faible pour les cancers les plus fréquents selon Statistique Canada [70]. Différents types de traitements sont à la disposition des patients tels que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. La radiothérapie vise l'irradiation

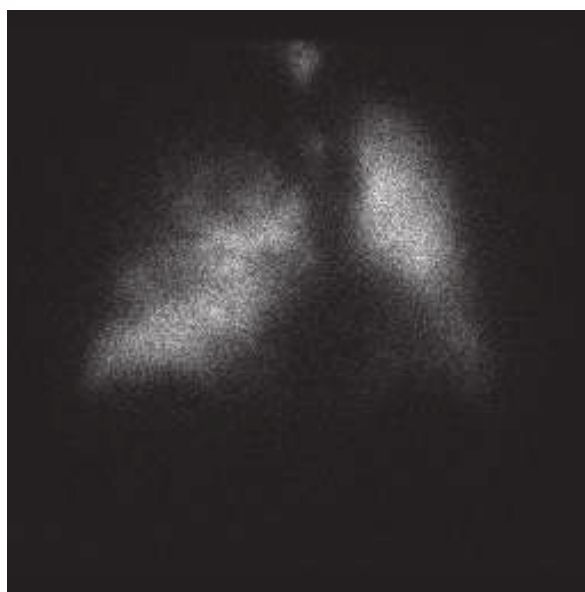


FIGURE 4.3. Projection du niveau de perfusion pulmonaire prise à partir d'une caméra gamma.

d'un site tumoral à une dose prescrite tout en épargnant au maximum les organes à risque avoisinants.

Différentes avenues sont possibles pour les traitements de radiothérapie du poumon dépendant de l'étendue de la masse cancéreuse dans les tissus et de sa localisation. Lors du traitement, la dose totale prescrite par le médecin est déposée en plusieurs fractions, entre 1 et 45 délivrées à 1 ou 2 jours d'intervalle. La radiothérapie stéréotaxique appliquée au corps entier (SBRT, *Stereotactic Body Radiation Therapy*) est un type de traitement qui dépose une dose élevée de radiation en un petit nombre de fractions. Parce qu'une forte dose est donnée à chaque fois, une connaissance exacte de la localisation de la tumeur est particulièrement importante de manière à éviter autant que possible les tissus sains. Ce type de traitement est appliqué plus particulièrement pour les tumeurs de stade précoce. La radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT, *Intensity-modulated radiotherapy*) utilise plusieurs champs de traitement à intensité non uniforme autour du patient afin de conformer le plus possible la dose à l'intérieur du PTV tout en épargnant les organes à risque [71].

Toutes ces techniques utilisent des paramètres d'optimisation volumétrique qui supposent une réponse homogène des tissus à la dose. Dans cette optique, on définit des histogrammes de dose-volume (DVH, *Dose-Volume Histogram*) qui sont utilisés comme outils de comparaison

entre les différents plans de traitement. Les DVHs permettent de résumer la distribution de la dose tridimensionnelle donnée au patient sous forme d'un graphique bidimensionnel. Des paramètres volumétriques tels que le V5 et V20 représentent le pourcentage du volume du poumon excluant la tumeur qui reçoit respectivement moins de 5 Gy et de 20 Gy [72] .

Différents effets secondaires sont possibles suite à un traitement de radiothérapie pour le cancer du poumon, allant de la fatigue et des réactions cutanées jusqu'à des difficultés respiratoires au poumon radique et à la fibrose. Le poumon radique se présente sous la forme d'inflammation suite à l'exposition des tissus pulmonaires à la radiation. Le patient est alors victime de fièvre, toux, congestion thoracique ou encore d'essoufflement. La fibrose est visible sous forme de tissus cicatriciels qui rigidifient les tissus pulmonaires et rend la respiration difficile. L'étendue des effets secondaires possibles est spécifique au cas de chaque patient. La taille de la tumeur, sa localisation, le type de traitement administré qui dépendra de la dose totale, le mode d'administration et l'usage possible concomitant ou séquentiel de la chimiothérapie en sont des exemples.

4.4. MISE EN CONTEXTE DE L'ARTICLE

Bien que la scintigraphie soit bien implantée en clinique pour l'imagerie fonctionnelle du poumon, sa résolution spatiale et temporelle est nettement inférieure à celle d'un CT utilisé pour la planification de traitement. Il a été montré que qu'un CT permet une meilleure corrélation anatomique et fonctionnelle que la scintigraphie dans l'évaluation fonctionnelle du parenchyme pulmonaire [73]. De plus, combiné avec le principe du *first pass kinetic*, l'utilisation d'un CT dynamique permet d'obtenir une mesure absolue en ml/min/gm, soit un flux de sang par unité de masse, de la perfusion dans le parenchyme pulmonaire. [69]

L'utilisation du DECT permet de développer un environnement d'imagerie fonctionnelle à partir d'images injectées d'un agent de contraste. En effectuant une décomposition à deux matériaux avec une base composée d'un tissu moyen de poumon et de l'agent de contraste, on associe à chaque voxel une concentration en mg/mL d'iode avec laquelle on produit une carte de la concentration d'iode dans le poumon à un moment précis dans le cycle respiratoire.

Alternativement, cette technique permet d'évaluer le volume sanguin perfusé régional plutôt que la perfusion dans le parenchyme pulmonaire. Une étude sur une cohorte de cochons a permis de prouver l'équivalence entre la perfusion obtenue à partir CT dynamique et le volume sanguin perfusé obtenu à partir du DECT. [74]

Cet article vise à prouver que la carte de la concentration d'iode est bien reliée au niveau de perfusion et à une information fonctionnelle. On utilise les cartes de compte du TEMP à des fins de comparaison. Pour que la comparaison avec le TEMP soit aussi juste que possible, les voxels ayant été identifiés comme des vaisseaux sanguins, la plèvre et la tumeur, soit des zones ne contribuant pas à la perfusion pulmonaire obtenue avec le TEMP, ont été exclus de l'analyse. En effet, le technétium-99 métastable s'accumule dans les petites artères et les capillaires pulmonaires afin de mesurer la perfusion dans le parenchyme pulmonaire et non dans les vaisseaux sanguins plus larges. Une méthode de seuillage a été appliquée à l'aide d'une valeur seuil sur les valeurs de HU de l'image mixte du DECT, définie préalablement à l'aide d'un expert. En première partie de l'article, un radio-oncologue a contouré les lobes pulmonaires d'une cohorte de cinq patients atteints du cancer du poumon. Nous avons obtenu pour chaque patient les images DECT avec agent de contraste et de TEMP/CT. Un paramètre, nommé fonction différentielle, représente la contribution d'une région par rapport à la fonction totale de l'organe. Elle est évaluée et comparée pour chaque lobe entre le DECT, TEMP/CT et SECT. Ce dernier utilise directement les niveaux d'intensité en HU des voxels du poumon comme paramètres fonctionnels. Les résultats obtenus montrent un coefficient de corrélation entre la fonction différentielle du DECT et du SECT avec le TEMP respectivement de 0.91 et de 0.46. On peut conclure que le DECT corrèle mieux avec l'information régionale fournie par le TEMP qu'avec le SECT.

L'intégration de la fonction pulmonaire dans la planification de traitement pourrait éventuellement permettre d'épargner davantage les tissus fonctionnels et diminuer le risque de toxicité suite au traitement. La deuxième partie de l'article vise à faire une preuve de concept où l'information fonctionnelle pourrait être utilisée dans le cadre d'une planification d'un traitement de radiothérapie. Le DVH des poumons de deux patients a été comparé avec

le $fDVH$, soit le DVH fonctionnel, qui utilise la notion de volume fonctionnel. L'incorporation du DECT dans le *workflow* du département de radiothérapie présente de nombreux avantages. En effet, le patient est imagé directement dans sa position de traitement et ne requiert pas d'examen d'imagerie supplémentaire comme avec le TEMP/CT. De plus, la résolution temporelle de DECT étant supérieure à celle du TEMP/CT, la présence d'artéfact de mouvement est réduite.

Quant à l'impact scientifique des travaux présentés au prochain chapitre, il est pertinent de mentionner que le sujet de l'article a été choisi pour une présentation à la rencontre annuelle de l'*European Society for Radiotherapy & Oncology* en 2016 à Turin.

4.5. CONTRIBUTIONS ET PERMISSIONS DES AUTEURS

Andréanne Lapointe : J'ai écrit tous les codes ayant servi à obtenir des résultats pour ce papier. J'ai donc produit les cartes de concentration d'iode des cinq patients de l'article. J'ai ainsi pu calculer la fonction différentielle pour chacun des lobes à l'aide de ces cartes. J'ai également développé un outil de calcul pour obtenir la fonction différentielle à partir du TEMP/CT et du SECT. À partir des plans de traitement, j'ai pu comparer les DVH avec les DVH fonctionnels. Toutes les images figurant dans l'article sont des créations personnelles. J'ai écrit et fait les corrections des premiers jets du papier ainsi que participé activement au processus de correction par les pairs.

Houda Bahig

- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Danis Blais

- Contribution à la méthodologie
- Discussion générale du projet
- Analyse des résultats
- Révision de l'article

Hugo Bouchard

- Contribution à la méthodologie
- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Edith Filion

- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Jean-François Carrier

- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Stéphane Bedwani

- Direction du projet (support scientifique)
- Contribution à la méthodologie
- Analyse des résultats
- Discussion générale du projet
- Rédaction de l'article

La figure présente l'accord des coauteurs à inclure l'article *Assessing lung function using contrast-enhanced dual energy computed tomography for potential applications in radiation oncology* dans cette thèse doctorale.

4.6. PERMISSION DE L'ÉDITEUR

La permission d'inclure l'article Medical Physics 44, 5260 (2017) dans cette thèse de doctorat a été accordée par Copyright Clearance Center le 17 octobre 2017 pour l'éditeur John Wiley and Sons (licence numéro 4211460866054).

4.7. ARTICLE EN ANNEXE

L'article *Phase I-II Study of Dual-Energy Computed Tomography (DECT) for Assessment of Pulmonary Function in Radiotherapy Planning* est une application additionnelle des méthodes élaborées dans les deux premiers articles présentés dans cette thèse. Ce papier a été mené par le Docteur Houda Bahig et a été placé en annexe. La méthode pour calculer

Description de l'article

Titre: Assessing lung function using contrast-enhanced dual-energy computed tomography for potential applications in radiation therapy

Auteurs: Andréanne Lapointe, Houda Bahig, Danis Blais, Hugo Bouchard, Édith Filion, Jean-François Carrier, Stéphane Bedwani

État actuel de l'article: Publié

Revue/journal: Medical Physics, Volume 44, Issue 10, 1 October 2017, Pages 5260–5269

Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise **Andréanne Lapointe** à inclure cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre **Applications du tomodensitomètre à double énergie en radio-oncologie**.

Houda Bahig		Date: <u>10/24/2017</u>
Danis Blais		Date: <u>10/24/2017</u>
Hugo Bouchard		Date: <u>10/31/2017</u>
Édith Filion		Date: <u>17/10/24</u>
Jean-François Carrier		Date: <u>10/24/2017</u>
Stéphane Bedwani		Date: <u>10/24/2017</u>

FIGURE 4.4. Accord des coauteurs pour l'article *Assessing lung function using contrast-enhanced dual energy computed tomography for potential applications in radiation oncology*.

la concentration d'iode et des régions fonctionnelles du poumon a été directement appliquée dans cette étude. La corrélation entre la fonction différentielle de chacun des lobes entre le TEMP et le DECT a été revalidée sur une cohorte de 25 patients à partir de la même méthodologie. Une forte corrélation entre les deux modalités d'imagerie été enregistrée ($r = 0.89$ $p < 0.00001$).

Les contraintes volumétriques présentement utilisées en clinique pour l'optimisation des plans de traitement supposent l'utilisation d'un poids unique associé à chaque voxel des poumons. En parallèle, l'optimisation à l'aide de contraintes fonctionnelles nécessite l'utilisation de poids variable à chaque voxel du poumon proportionnel à la concentration d'iode. Le TPS ne permettant pas de donner une valeur de poids différente à chaque voxel du poumon, les

valeurs de concentration d'iode on dû être discrétisées afin d'utiliser l'information fonctionnelle obtenue à partir du DECT. La concentration d'iode a été séparée pour chaque patient en 6 plages de fonctionnalité. Les effets de l'intégration du volume fonctionnel au niveau dosimétrique ont été étudiés et ont montré des différences significatives pour le V5 et la dose moyenne anatomique versus la dose moyenne fonctionnelle du poumon.

Ces deux articles ont permis de prouver l'efficacité du DECT pour évaluer la fonction pulmonaire localement en le comparant avec l'étalon d'or actuel, le TEMP/CT. Il a été également montré qu'il est possible d'utiliser directement ces informations pour les intégrer dans la planification de traitement en radio-oncologie afin de réduire les effets post-radique. Les prochaines étapes vont nécessiter l'utilisation de ces cartes fonctionnelles pour l'optimisation de nouveaux plans de traitement qui utiliseront la notion de volume fonctionnel plutôt qu'anatomique comme paramètre d'optimisation. Éventuellement, il serait intéressant de vérifier s'il est possible de répondre tant aux contraintes du volume fonctionnelles qu'anatomique. Le patient serait ainsi doublement protégé.

4.7.1. Contribution à l'article

En tant que troisième auteur dans ce papier, j'ai fourni au Docteur Houda Bahig les cartes de concentration d'iode pour l'ensemble des 25 patients. J'ai également fait le calcul de la fonction différentielle de chacun des lobes avec le TEMP/CT et à partir des cartes de concentration d'iode extraites du DECT. J'ai écrit un code permettant de produire des cartes du niveau de fonction avec 6 poids différents proportionnels au niveau de concentration d'iode. Ces cartes auront permis au Docteur Houda Bahig de séparer les différents niveaux de fonctionnalité du poumon dans le TPS.

4.7.2. Permission des coauteurs

La figure 4.5 présente l'accord des coauteurs à inclure l'article *Phase I-II study of dual-energy computed tomography (DECT) for assessment of pulmonary function in radiotherapy planning* dans cette thèse doctorale.

Description de l'article

Titre: Phase I-II study of dual-energy computed tomography (DECT) for assessment of pulmonary function in radiotherapy planning

Auteurs: Houda Bahig, Marie-Pierre Campeau, Andréanne Lapointe, Stéphane Bedwani, David Roberge, Jacques de Guise, Danis Blais, Toni Vu, Louise Lambert, Carl Chartrand-Lefebvre, Martin Lord, Edith Filion.

État actuel de l'article: Publié

Revue/journal: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 99, Issue 2, 1 October 2017, Pages 334-343

Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise **Andréanne Lapointe** à inclure cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre **Applications du tomodensitomètre à double énergie en radio-oncologie**.

Houda Bahig		Date: 25 oct 2017
Marie-Pierre Campeau		Date: 2017/10/31
Stéphane Bedwani		Date: 6 oct 2017
David Roberge		Date: 31/10/2017
Jacques de Guise		Date: 30 oct 2017
Danis Blais		Date: 31 oct 2017
Toni Vu		Date: 10 nov 2017
Louise Lambert		Date: 31/10/2017
Carl Chartrand Lefebvre		Date: 2017 oct 30
Martin Lord		Date: 30 oct 2017
Édith Filion		Date: 30 oct 2017

FIGURE 4.5. Accord des coauteurs pour l'article *Phase I-II study of dual-energy computed tomography (DECT) for assessment of pulmonary function in radiotherapy planning*.

4.7.3. Permission de l'éditeur

La permission d'inclure l'article Medical Physics 99, 334 (2017) dans cette thèse de doctorat a été accordée par Copyright Clearance Center le 6 octobre 2017 pour l'éditeur John Wiley and Sons (licence numéro 4203250287660).

Chapitre 5

ARTICLE 2 : ASSESSING LUNG FUNCTION USING CONTRAST-ENHANCED DUAL ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY FOR POTENTIAL APPLICATIONS IN RADIATION ONCOLOGY

Andréanne Lapointe

Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada

Houda Bahig

Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada

Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis, Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada

Danis Blais

Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada

Hugo Bouchard

Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada*

*Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 rue Saint-Denis,
Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

Édith Filion

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada*

Jean-François Carrier

*Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Mont-
réal, Québec H3T 1J4, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada*

*Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 rue Saint-Denis,
Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

Stéphane Bedwani

*Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Mont-
réal, Québec H3T 1J4, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada*

*Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 rue Saint-Denis,
Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

(Received 4 April 2017 ; revised 15 June 2017 ; accepted for publication 11 July 2017 ; publi-
shed 18 July 2017)

5.1. ABSTRACT

Purpose : There is an increasing interest in the evaluation of lung function from physiological images in radiation therapy treatment planning to reduce the extent of post-radiation toxicities. The purpose of this work is to retrieve reliable functional information

from contrast-enhanced dual-energy computed tomography (DECT) for new applications in radiation therapy. The functional information obtained by DECT is also compared with other methods using single energy CT (SECT) and single-photon emission computed tomography (SPECT) with CT. The differential function between left and right lung, as well as between lobes is computed for all methods.

Methods : Five lung cancer patients were retrospectively selected for this study, each underwent a SPECT/CT scan and a contrast-injected DECT scan, using 100 and 140Sn kVp. The DECT images are post-processed into iodine concentration maps, which are further used to determine the perfused blood volume. These maps are calculated in two steps : (1) a DECT stoichiometric calibration adapted to the presence of iodine and followed by (2) a two-material decomposition technique. The functional information from SECT is assumed proportional to the HU numbers from a mixed CT image. The functional data from SPECT/CT is considered proportional to the number of counts. A radiation oncologist segmented the entire lung volume into five lobes on both mixed CT images and low-dose CT images from SPECT/CT to allow a regional comparison. The differential function for each subvolume is computed relative to the entire lung volume.

Results : The differential function per lobe derived from SPECT/CT correlates strongly with DECT (Pearson's coefficient $r = 0.91$) and moderately with SECT ($r = 0.46$). The differential function for the left lung shows a mean difference of 7% between SPECT/CT and DECT ; and 17% between SPECT/CT and SECT. The presence of non-functional areas, such as localized emphysema or a lung tumor, is reflected by an intensity drop in the iodine concentration maps. Functional dose volume histograms ($fDVH$) are also generated for two patients as a proof of concept.

Conclusion : The extraction of iodine concentration maps from a contrast-enhanced DECT scan is achieved to compute the differential function for each lung subvolumes and good agreement is found in respect to SPECT/CT. One promising avenue in radiation therapy is to include such functional information during treatment planning dose optimization to spare functional lung tissues.

Keywords : Dual energy computed tomography, perfusion scintigraphy, lung differential function, radiation therapy

5.2. INTRODUCTION

The evaluation of the lung function may provide useful information to allow a diagnosis, to prescribe a treatment and to monitor a response to a treatment [75]. One aspect of the lung function is the distribution of the blood flow in the pulmonary arteries, which may quantitatively be assessed by perfusion planar scintigraphy [76]. Such imaging technique provides a perfusion map that is mainly used to detect pulmonary embolism [77]. Besides that, the perfusion map may be converted into pulmonary lobe function, which is often used to evaluate potential candidates for lung volume reduction surgery [78] and to predict the post-operative lung function [79, 73, 80]. The advent of single-photon emission computed tomography (SPECT) combined with computed tomography (CT) as a dual modality SPECT/CT, has also introduced the possibility to characterize reliable functional volume of the lung [81] .

The pulmonary blood flow may also be derived quantitatively from computed tomography using a dynamic scan to follow the contrast material in the arteries [82, 83]. An alternate solution is to perform a static scan with a contrast-enhanced dual-energy CT (DECT) to determine the perfused blood volume, which appears to be a reliable surrogate for pulmonary blood flow [74]. In DECT, the perfused blood volume is commonly derived from the iodine concentration, which can be extracted by a material decomposition technique [47, 84, 5, 49, 85]. Comparison studies on the assessment of pulmonary perfusion using DECT have shown good agreement with both planar scintigraphy and SPECT/CT [58, 86]. The DECT approach was also successful to detect perfusion defects in the context of pulmonary embolism [87, 88, 89, 90, 91] and parenchymal lung disease [92, 93]. Other single-energy CT (SECT) techniques may also process contrast-enhanced CT images to produce functional maps of the lung parenchyma [94, 73, 95], however they do not quantitatively address the perfused blood volume.

In radiation therapy of lung cancer, radiation-induced damage to healthy tissues may cause a reduction of the lung function [96, 97]. Many vulnerable patients exhibit pre-existing marginal pulmonary function and post-radiation toxicity can further diminish their quality of life. Functional lung imaging should, therefore, be considered during treatment planning [98]. Several studies have proposed to optimize a treatment plan for lung cancer based on either perfusion[99, 100, 101, 102, 103] or ventilation[104] information. Applications in radiation therapy are also foreseen using functional imaging provided by DECT [105, 106].

The aim of this study is to provide a reliable method to determine the functional lung volume from a contrast-enhanced DECT acquisition for future applications in radiation therapy. The differential function between left and right lungs, but also between lobes, is computed from iodine concentration maps extracted following the DECT calibration by Lapointe *et al.*[85]. The differential lung function assessed by DECT on five patients is also compared with two other methods based on SPECT/CT and SECT. Functional dose volume histograms ($fDVH$) are also generated for two patients as a proof of concept.

5.3. MATERIALS AND METHODS

5.3.1. Clinical protocol

The research protocol of this study was reviewed and approved by our institutional ethics committee. Five patients at our institution (two men and three women) with a diagnosis of pulmonary cancer were enrolled between September 2014 and June 2016. They all underwent a lung perfusion SPECT/CT (Discovery NM/CT 670, GE Healthcare) with Tc99m-labelled macroaggregated albumin (Tc99m-MAA). Patients were scanned in supine position with the intravenous injection of a mean dose of 292 mBq.

A CT scan is performed during free breathing, immediately before the perfusion SPECT acquisition. The additional anatomical information given by the CT enables the segmentation of substructure in the lung. The CT also allows the attenuation correction of the emission data,[107] which is expected to lead to a better calculation of the differential function. The CT parameters included a voltage of 120 kV, a current of 150 mA, a 0.5 s rotation time, a

pitch of 1.375 and slice thickness of 1.25 mm. The CT images were reconstructed by filtered back-projection and a soft tissue kernel with a resolution of $[1.0 \times 1.0 \times 1.25]$ mm³.

All five patients also underwent a contrast-enhanced DECT scan with a dual source CT scanner (Somatom Definition Flash from Siemens AG, Forchheim, Germany). The DECT acquisition is performed at 100 kVp on tube A and 140 kVp with a tin filter (140Sn kVp) on tube B. The presence of the two tubes in the gantry limits the field of view to 33 cm visible in figure 5.2 by the dashed circle. The patients are oriented in a caudocranial direction and were instructed to hold their breath at end of expiration. Other scan parameters are as follows : rotation time of 0.28 s, pitch of 0.55, slice thickness of 3 mm, field of view of 500 mm and effective tube current (using Siemens CARE Dose4D modulation) of 209 mAs_{eff} for tube A ; 178 mAs_{eff} for tube B. Projection data were iteratively reconstructed, using a Q30f kernel on SAFIRE, into two stacks of CT images (100 kVp and 140Sn kVp). Each image stack is reconstructed independently and thus is not free from beam hardening artifacts. A weighted average on both stack of images (with a 50% weight), also referred to as *mixed CT images*, was considered for the SECT analysis and at some thresholding steps. The CT images were reconstructed with a resolution of $[0.6 \times 0.6 \times 1.0]$ mm³ for patients 1 and 2, and $[1.0 \times 1.0 \times 1.0]$ mm³ for patients 3 to 5.

The injection protocol for the contrast-enhanced DECT scan is performed as follows. The iodine-based contrast material Isovue-370 (Bracco Diagnostics, Princeton, NJ) was injected into an antecubital vein at a flow rate of 4 ml/s in three steps. First, 64 ml of Isovue-370 during 16 s is injected ; secondly, a mix of 12 ml of Isovue-370 and 12 ml of saline solution during 6 s ; finally, 40 ml of a saline solution. During this time, the mean CT numbers of a region of interest placed in the pulmonary trunk is monitored until it reaches a threshold of 100 HU. The final DECT acquisition is performed 7 s later during the distal arterial phase.

ECLIPSE version 10.0 treatment planning system (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) is used to generate intensity-modulated radiation therapy (IMRT) plans for patients 4 and 5. A planning CT is performed with 4D-CT acquisition, where the patients are asked

to breathe normally. While the contours are delineated on end exhalation images (contrast-enhanced DECT) by a radiation oncologist, the dose is rather computed on the averaged CT volume (4D-CT). Therefore, a rigid registration is performed to transpose the contours on the planning CT.

5.3.2. Calculation of the differential function

Prior to the calculation of the differential function, a radiation oncologist has segmented the entire lungs into five subvolumes : left inferior (LI), left superior (LS), right inferior (RI), right middle (RM) and right superior (RS) lobes. The segmentation step is performed on a MIMvista workstation (software version 6.5 ; MIM Software Inc., Cleveland, OH) with two CT datasets : mixed CT images and CT images from the SPECT/CT acquisition, as presented in Figure 5.1.

Subsequently, the total lung volume \mathcal{V}_{tot} may be defined as a set containing all five lobes. A target volume \mathcal{V} , such as a single lobe or a subset of lobes corresponding to the right lung for instance, is then determined to address its function relatively to the whole lungs. Thus, the differential function δF is calculated as follow,

$$\delta F \equiv \frac{\sum_{v \in \mathcal{V}} \sum_{i \in v} F_i}{\sum_{v \in \mathcal{V}_{\text{tot}}} \sum_{i \in v} F_i}, \quad (5.3.1)$$

where F_i is the functional level ascribed to the i^{th} voxel inside the lobe volume v . The functional level is determined according to the following methods.

5.3.2.1. SPECT/CT method

Perfusion lung studies by SPECT/CT usually assess the blood flow by the amount of radioactive compounds present in a region over a small time period, which can be assumed proportional to the integrated number of events (or counts) detected. Moreover, a radioactive material, such as Tc99m-MAA, tends to accumulate preferentially in the most functional parts of the lung parenchyma. Therefore, the functional level F_i needed by the

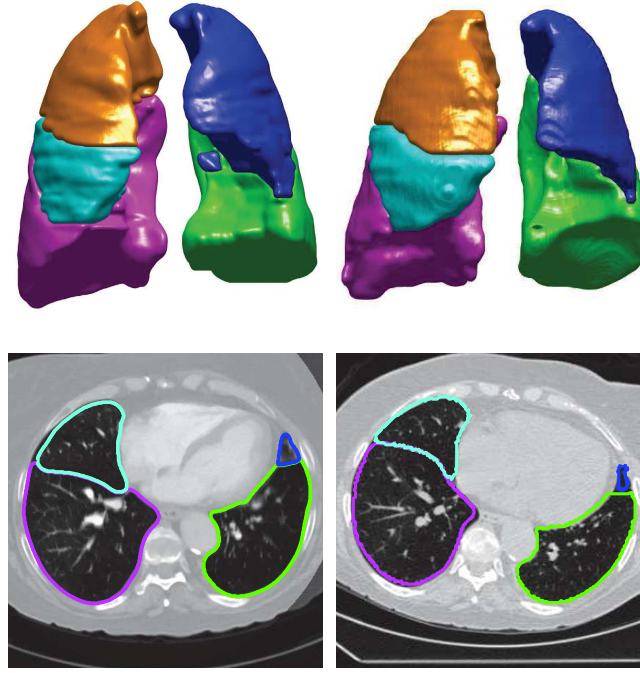


FIGURE 5.1. A 3D rendering of the entire lungs (patient 2) showing the segmented lobes delineated on both DECT (top left) and SPECT/CT (top right) datasets. At the bottom, the corresponding expert's contour for one CT image on the axial plane. Lobes are color-coded such as green (LI), blue (LS), magenta (RI), cyan (RM) and orange (RS).

equation (5.3.1) is defined as the number of events assigned to the i^{th} voxel of the SPECT images.

5.3.2.2. *DECT method*

A contrast-enhanced DECT may assess the perfused blood volume as it is assumed proportional to the concentration of iodine in a region at a specific time. Injected contrast agent, such as Isovue-370, propagates in the entire lung's vascular system. To allow a comparison with the SPECT/CT method, the parenchyma needs to be extracted from areas that do not contribute to the lung function, such as the larger vessels, the tumor and the remaining pleura, which may not have been completely removed by the manual segmentation of lobes. Therefore, the functional area in the mixed CT images is determined by voxels below a fixed threshold τ , which was set to -250 HU according to a visual inspection of a radiation oncologist. An example of such segmentation is shown in Figure 5.2. Consequently, the functional level F_i needed to compute δF is determined by the concentration of iodine at

each voxel assigned to the functional area. The method used to extract the concentration of iodine is summarized in section 5.3.3. Alternatively, one could rely on a commercial solution to generate iodine concentration maps.

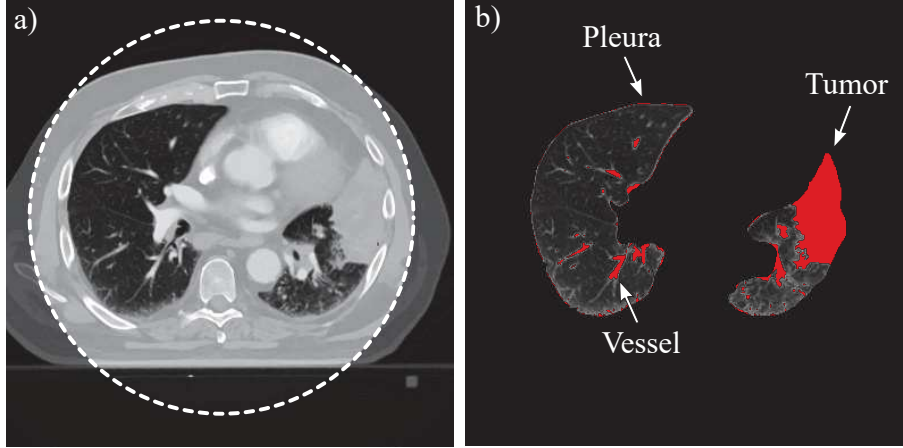


FIGURE 5.2. Example for a mixed CT image (patient 4), where the area not contributing to the lung function is segmented by thresholding ($\tau = -250$ HU). (a) Mixed CT image, where the dashed circle contains the area available for a DECT analysis due to the FOV limitation; (b) Segmented regions are in red, with arrows pointing at specific structures.

5.3.2.3. SECT method

The concentration of iodine cannot be quantitatively attested with a single contrast-enhanced SECT scan. Nevertheless, higher CT numbers could still inform on the level of functionality of an area due to an increased amount of contrast agent. In that regards, Wildberger *et al.*[94] have shown how perfused map based on the intensity of CT numbers could help detect pulmonary embolism. By combining this idea with the same thresholding step described in the DECT method, the functional level F_i is directly retrieved from the CT number of the voxels inside the functional area of the CT mixed images.

5.3.3. Extraction of the iodine concentration

The iodine concentration is post-processed using a two-material decomposition technique described thoroughly in Lapointe *et al.*[85] but summarized here.

The reduced attenuation coefficient u of an arbitrary tissue is first defined by the following expression,

$$u \equiv \frac{\mu}{\mu_w}, \quad (5.3.2)$$

where μ_w and μ are respectively the linear attenuation coefficients for water and an arbitrary tissue at any given energy spectrum. In presence of the contrast agent, the reduced attenuation coefficients can also be expressed for each X-ray tube $j = \{A, B\}$ as a linear combination of the contribution of two materials,

$$u(E_j) = x_{\text{lung}} f_{\text{lung}}(E_j) + x_C f_C(E_j), \quad (5.3.3)$$

where f_{lung} and f_C are the relative electron cross sections for the lung tissue and the contrast agent respectively; x_{lung} and x_C are the respective partial electron densities. The electron density ρ_e relative to water can also be computed by summing the partial electron density of each material,

$$\rho_e = x_{\text{lung}} + x_C. \quad (5.3.4)$$

The values of f_{lung} and f_C are obtained following a stoichiometric calibration originally proposed by Lalonde and Bouchard [49] and further adapted to the presence of iodine by Lapointe *et al* [85]. Such CT calibration requires a set of tissue-equivalent materials and contrast media of known composition to properly address their electron cross section relative to water f . In this context, the relative electron cross section f^{med} of any medium with chemical elements within the range of calibration can thus be approximated by the following expansion,

$$\hat{f}^{\text{med}} \equiv \sum_{l=1}^L b_l \overline{Z}^{l-1}, \quad (5.3.5)$$

considering,

$$\overline{Z}^l = \sum_{k=1}^K \lambda_k Z_k^l, \quad (5.3.6)$$

where L is the order of the expansion and K is the number of chemical elements present in the medium. Z_k and λ_k are respectively the atomic number and the electron fraction of the k^{th} element.

Performing the above calibration with a set of known materials provides the coefficients $b = \{b_1, \dots, b_L\}$ needed by eq. (5.3.5) for each X-ray spectrum. In this study, two phantoms are used, Gammex 467 and 472 (Gammex, Inc., Middleton, WI), in addition to seven diluted solutions of Omnipaque-240 (GE Healthcare, Piscataway, NJ) and one of gadolinium Gd HP-DO3A (ProHance, Bracco Diagnostics, Princeton, NJ). The scan acquisition parameters and the complete calibration implementation are described in Ref. [85].

The element composition of the material basis referred in eq. (7.3.1) is also required to estimate their relative electron cross section from eq. (5.3.5). In this study, the composition of the lung tissue is taken from the *International Commission on Radiological Protection* (ICRP) database, while the composition of the contrast agent (Isovue-370) is derived from the manufacturer data sheet. More specifically, the contrast material used in this study has an initial concentration $[I_0]$ of 370 mg/ml of iodine chemically bound to iopamidol molecule ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_8$), which is a water-soluble molecule.

The extraction of the iodine concentration inside the lung volume is determined for each voxel by solving the linear system presented in eq. (7.3.1). The iodine concentration is directly proportional to the partial electron density of the contrast agent x_C and may be expressed in mg/ml as follows,

$$[I] = \frac{x_C}{\rho_{e,C}} \times [I_0], \quad (5.3.7)$$

where $\rho_{e,C}$ is the relative electron density of the contrast agent, which may be derived from its chemical composition.

5.3.4. Functional dose volume histogram

Dose-volume histograms (DVH) are commonly computed for various organs at risk in radiation therapy during dose plan optimization. DVH represents the percent volume of an organ (or part of it) receiving greater or equal to certain absorbed dose. To include functional

information in the context of dose plan optimization of lung cancer, one may introduce the notion of a functional volume \mathcal{V}_f ,

$$\mathcal{V}_f = \sum_{v \in \mathcal{V}} \sum_{i \in v} \delta F_i, \quad (5.3.8)$$

where δF_i is the differential function of the i^{th} voxel inside a target volume \mathcal{V} within the lung. The functional volume \mathcal{V}_f can then be considered to produce a functional dose volume histogram ($f\text{DVH}$).

5.4. RESULTS

Figure 5.3 presents a visual comparison between functional maps extracted from both imaging modalities, DECT and SPECT/CT. For all patients recruited in this study, axial, sagittal and coronal views are shown. Each CT image has a superposed colormap providing the functional information given by the iodine concentration map from DECT and the number of counts from SPECT. The five lobes are outlined in magenta (RI), cyan (RM), orange (RS), green (LI) and blue (LS).

Table 5. I compares differential functions, mean functional levels and volume size for seven different subvolumes : right inferior, medium and superior (RI, RM, RS) lobes, left inferior and superior (LI, LS) lobes and also right and left lungs. The mean values reported for iodine concentration, HU numbers and counts are computed for all subvolumes. The presented volume size for each subvolume is relative to the total lung volume.

SPECT/CT and DECT exams for patient 1 are performed at one-year follow-up of a stereotactic body radiation therapy (SBRT) treatment for a neoplasia located in the left lung. The presence of post-radiation sequel in this area is reported. Sign of emphysema in the upper right lung is clearly visible on the CT images shown in Figure 5.3. The affected lobe also appears as a dark area in the functional maps obtained by both SPECT/CT and DECT methods. There is also a good agreement in the trend of the differential function between SPECT/CT (54.2% for the left lung in Table 5. I) and DECT (51.0%). However, the differential function obtained from SECT (42.0%) contradicts such trend. Consequently,

the sole consideration of the functional information extracted from SECT appears insufficient to discern clearly emphysema in the RS lobe.

SPECT/CT and DECT exams for patient 2 were also performed at one-year follow-up of a SBRT treatment for a neoplasia located in the left lung. Severe radiation-induced emphysema in the LI lobe and fibrosis in the LS lobe could have caused an increase of the differential function in favor of the right lung (more than 70% in Table 5. I) with both SPECT/CT and DECT methods. While SECT (57.4%) method does not appear as much decisive in the determination of the function loss.

Patient 3 has a known lung tumor located in the RI lobe as well as a chronic obstructive pulmonary disease (COPD) predominant in the RS lobe. This is a case that reveals a timing issue in part related to our injection protocol. The presence of the bolus identified by an arrow in figure 5.3 suggests that the injection duration might be too long. The bolus location and its high density introduce a beam hardening artifact (dark streak) inside the right lung. Consequently, both the extracted iodine concentrations and the reconstructed HU numbers are underestimated in the RS lobe. Indeed, one can see in Table 5. I that the mean iodine concentration (1.15 mg/ml) and HU number (-829 HU) in the right lung are the lowest among the five patients. This could also explain the highest discrepancy between the SPECT/CT and the two other methods concerning the calculation of the differential function. Moreover, such disagreement exposes a trend inversion of the differential function between SPECT/CT (65.9% for the left lung in Table 5. I) and SECT (35.1%).

Patient 4 was diagnosed with stage III lung cancer with two regional lymph nodes (T3N2Mx). The region associated to the tumor, as shown in Figure 5.2, is excluded from the parenchyma for differential function consideration. Table 5. I shows that the trend in the differential function is well transposed for all methods : 25.6% for the left lung in SPECT/CT, 31.4% in DECT and 27.3% in SECT.

Patient 5 exhibits a known pulmonary mass inside the left superior (LS) which appears to affect the lung perfusion. While the function loss in the LS lobe has been detected by both

SECT (18.0% in Table 5. I) and DECT (11.1%), both methods overestimated the differential function in comparison to SPECT/CT (6.5%).

The data summarized in Table 5. I is also shown in Figure 5.4 to emphasize on the correlation between differential function provided by SPECT/CT and both methods using DECT and SECT. The Pearson's coefficient is 0.91 and 0.46 for DECT and SECT respectively ; with mean differences on the left lung's differential function of 7% (DECT) and 16% (SECT).

The impact of the threshold value used to define the area not contributing to the function has been tested for $\tau = \{-400, -300, -250, -200, -100, 1200\}$ HU. Overall, the impact in term of mean difference for all five patients is less than 1% for both DECT and SECT methods. A maximum value of 5% is observed in patient 4 with $\tau = 1200$ HU using the DECT method, *i.e.*, when the large vessels and the tumor are also considered as functional volumes.

Figure 5.5 shows two cases (patient 4 and 5) where the dosimetric data is used to compute DVH and its functional counterpart (f DVH) for the entire lung as well as the LS and LI lobes. A dose map for each patient is also shown with contours corresponding to left lobes (LI and LS) and the tumor. Right lobes are omitted since most delivered dose is located in the left lung where the tumor stands. The planning target volume (PTV) is removed when computing DVH.

5.5. DISCUSSION

From data in table 5. I, a mean absolute difference of 2.3% is computed between lobe's relative volumes obtained on DECT and SPECT/CT images, which suggests similar segmented subvolumes. Overall, Figure 5.4 shows a stronger correlation between DECT and SPECT/CT (Pearson's coefficient $r = 0.91$) than for SECT ($r = 0.46$). This further confirms that the iodine concentration map generated from a two-material decomposition technique provides improved functional information than considering solely the HU numbers on mixed CT images. In the presented data set, first two patients show strong signs of localized emphysema, which is manifested by a drop of the mean iodine concentration (0.85 mg/ml for

TABLEAU 5. I. Comparison of functional and anatomical features for all patients

ID#	Feature	RI	LI	RM	Lung regions		Right	Left
					RS	LS		
1	Differential function (%)							
	SPECT/CT	36.3	33.7	7.8	1.6	20.5	45.8	54.2
	DECT	34.7	30.8	7.7	6.6	20.2	49.0	51.0
	SECT	27.9	21.0	10.6	18.5	22.1	57.4	42.6
	Mean functional level							
	SPECT/CT (counts)	542	609	365	46	410	375	518
	DECT (mg/ml)	2.4	2.8	1.8	0.85	2.0	1.84	2.4
	SECT (HU)	-594	-577	-737	-716	-658	-650	-615
	Volume (%)							
	DECT	30.5	23.3	8.8	16.1	21.3	55.8	44.2
	SPECT/CT	29.3	24.2	9.4	15.4	21.8	54.0	46.0
2	Differential function (%)							
	SPECT/CT	44.1	9.0	14.8	24.0	8.0	83.0	17.0
	DECT	41.9	17.5	11.0	19.5	10.0	72.5	27.5
	SECT	36.7	26.8	7.8	16.6	12.10	61.3	38.7
	Mean functional level							
	SPECT/CT (counts)	503	130	509	360	146	455	137
	DECT (mg/ml)	1.74	1.03	2.11	1.80	1.10	1.80	1.06
	SECT (HU)	-812	-847	-800	-815	-711	-808	-799
	Volume (%)							
	DECT	35.7	25.0	7.7	16.4	15.2	59.8	40.2
	SPECT/CT	28.5	22.5	9.4	21.7	17.9	59.6	40.4
3	Differential function (%)							
	SPECT/CT	16.2	28.1	6.2	11.6	37.8	34.1	65.9
	DECT	13.4	19.7	7.7	27.7	31.3	49	51
	SECT	13.3	12.1	8.1	43.8	23.0	64.9	35.1
	Mean functional level							
	SPECT/CT (counts)	179	330	144	88	434	129	386
	DECT (mg/ml)	1.30	1.99	1.10	1.09	1.88	1.15	1.92
	SECT (HU)	-693	-670	-860	-883	-759	-829	-724
	Volume (%)							
	DECT	16.2	14.8	9.7	35.5	23.7	61.5	38.5
	SPECT/CT	20.6	19.4	9.9	30.1	19.9	60.7	39.3
4	Differential function (%)							
	SPECT/CT	30.5	10.0	11.8	32.0	15.6	74.4	25.6
	DECT	26.2	13.1	12.5	30.0	18.3	68.6	31.4
	SECT	22.8	9.5	15.3	32.3	17.8	72.7	27.3
	Mean functional level							
	SPECT/CT (counts)	3498	1738	2985	3709	1822	1807	1513
	DECT (mg/ml)	1.80	1.87	1.52	1.66	1.75	1.68	1.79
	SECT (HU)	-715	-575	-788	-763	-719	-750	-657
	Volume (%)							
	DECT	23.2	16.0	12.0	26.2	22.6	61.4	38.6
	SPECT/CT	24.4	16.2	11.1	24.2	24.0	60.0	40.0
5	Differential function (%)							
	SPECT/CT	38.8	19.8	7.3	27.6	6.5	73.7	26.3
	DECT	32.9	18.1	9.4	28.5	11.1	70.8	29.2
	SECT	26.3	21.6	9.3	24.8	18.0	60.4	39.6
	Mean functional level							
	SPECT/CT (counts)	715	465	536	692	184	687	340
	DECT (mg/ml)	3.10	2.32	2.80	3.00	1.68	3.00	1.97
	SECT (HU)	-623	-698	-692	-655	-687	-645	-691
	Volume (%)							
	DECT	27.3	19.5	8.2	23.4	21.6	58.9	41.1
	SPECT/CT	29.3	22.9	7.3	21.5	18.9	58.2	41.8

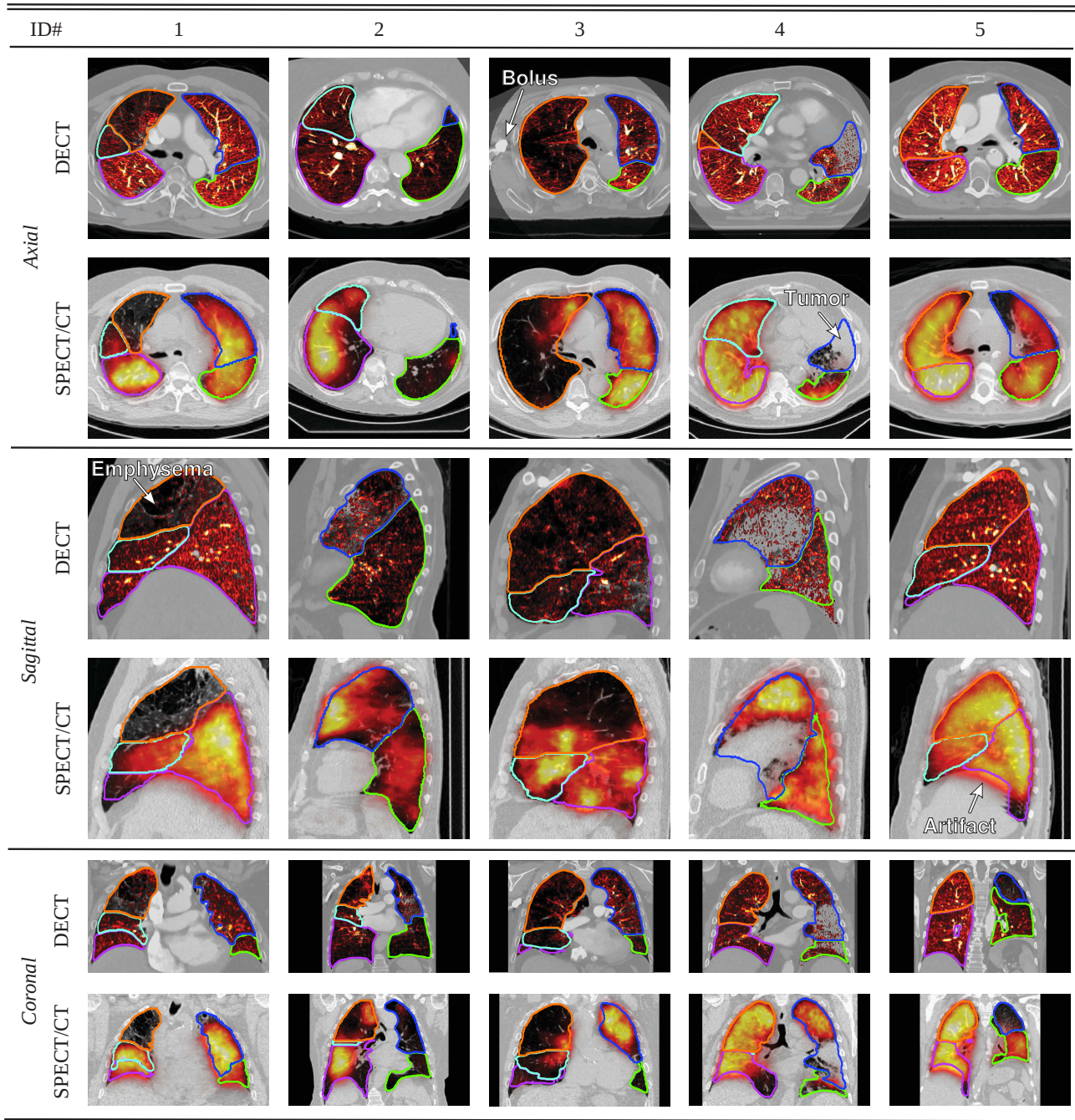


FIGURE 5.3. CT images with superposed functional maps (red colormap) extracted from both DECT and SPECT/CT methods. Right inferior, medium and superior (RI, RM, RS) and left inferior and superior (LI, LS) are delineated in magenta, cyan, orange, green and blue respectively. Arrows point at specific regions of interest.

patient 1; 1.0 mg/ml for patient 2) in the affected lobes relative to most functional lobes (2.8 mg/ml; 2.1 mg/ml).

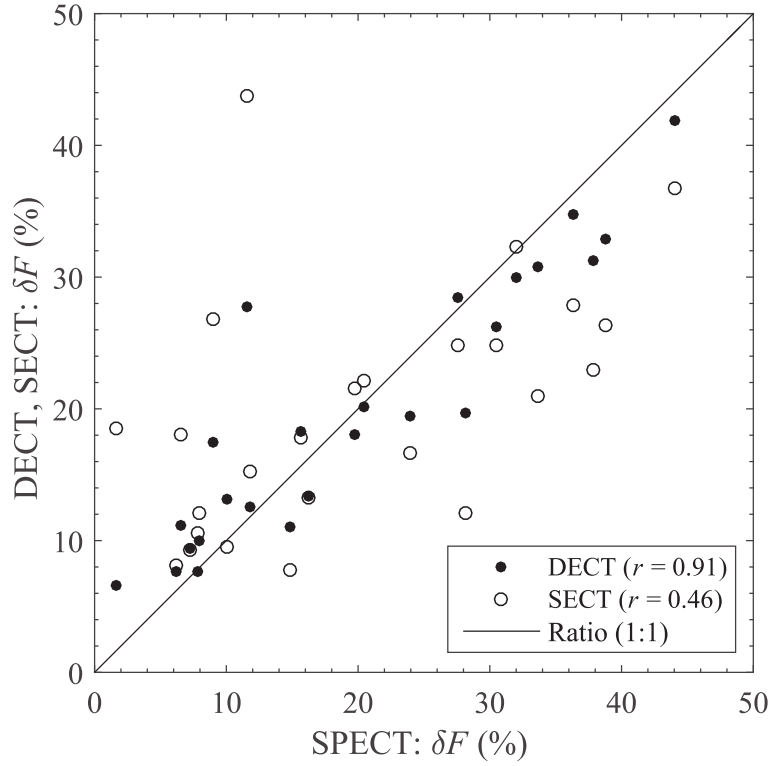


FIGURE 5.4. Correlation of δF for every lobe extracted using DECT and SECT in function of δF from SPECT/CT.

In the context of radiation therapy, it is worth mentioning that the contrast-enhanced DECT scan is performed in treatment position at end exhalation. This simplifies the registration between both sets of images and reduces the presence of motion artifacts due to breathing. On the contrary, the CT scan from the SPECT/CT is performed in free breathing, and the reconstructed CT images are more susceptible to motion artifacts. This may cause the HU numbers near the diaphragm to be systematically undervalued or overvalued, as it can be seen in the coronal view of patient 5 in Figure 5.3. Such artifacts may complicate the delineation near the diaphragm and impair the evaluation of the differential function. The motion artifacts may also alter the attenuation correction on the emission data and decrease the reliability of the extracted functional information. Since the emission data is acquired on free breathing, a motion blur is also expected to lower the spatial resolution on the SPECT images. All these differences between DECT and SPECT/CT may explain in part the variation of the calculated differential function.

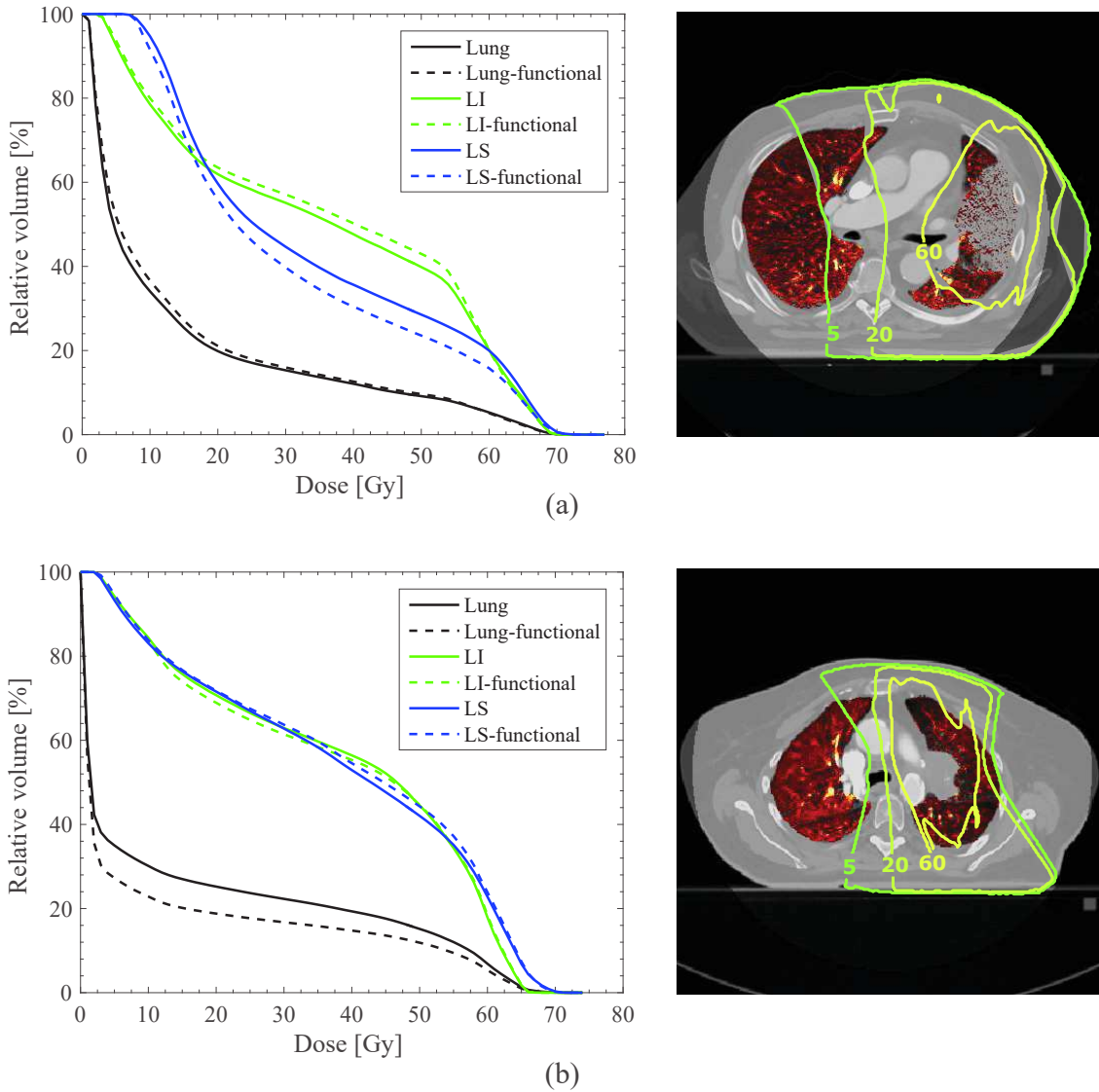


FIGURE 5.5. Dose volume histograms (solid line) and functional dose volume histograms (dashed line) of the whole lung (black), LI lobe (green) and LS lobe (blue) for (a) patient 4 and (b) patient 5. The corresponding isodoses for 5, 20 and 60 Gy are shown on the right along with an axial mixed CT image and an iodine concentration overlay.

In our current radiation therapy workflow, the planning CT is systematically followed by a contrast-enhanced SECT scan used for delineation and radiologic evaluation. The latter scan could easily be replaced by a contrast-enhanced DECT with almost no impact on image quality and imaging dose. To integrate a SPECT/CT scan into our clinical workflow would need a separate nuclear medicine exam that is time-consuming (between 30 and 45 minutes)

and involves additional imaging dose. However, the limited field of view (FOV) of the dual-source CT scanner may also raise clinical concerns. In some cases, part of the lung volume can get outside the FOV limits and the functional information retrieved by DECT appears to be incomplete. Patient positioning may thus require additional attention to avoid such problem.

The DVH and f DVH in Figure 5.5 are presented as a proof of concept where the functional information could eventually be transposed in a treatment planning system (TPS). Patient 4 has a f DVH (between 20 and 60 Gy) of the LS lobe below the usual DVH, which suggests that the region receiving less dose is more functional. Patient 5 presents a f DVH (below 60 Gy) that seems to preserve the lung function, which might be due to a spared right lung with a high differential function (70.8% from Table 5. I). One could optimize a treatment plan by ensuring that usual dose constraints are kept, while sparing dose to most functional tissues or, instead, exploiting most functional entry points to avoid aggravating a dysfunctional region. Further investigations on clinical outcomes are required to determine new functional constraints for dose plan optimization.

To our knowledge, clinical TPS cannot consider a functional weight assigned to each voxel inside the lung for dose plan optimization. To overcome such issue, one could segment the lung volume into a few subvolumes determined by a specific range of functional levels. The TPS would then treat all subvolumes as independent structures with different dose constraints allowing a functional consideration during dose plan optimization. Such workaround has already been proposed elsewhere,[99, 100, 101] however a functional-weighted voxel-based approach has yet to be developed to fully exploit the available data.

5.6. CONCLUSION

The functional information per pulmonary lobe is retrieved from contrast-enhanced DECT and correlates strongly with SPECT/CT data. Both imaging modalities can clearly discriminate between highly-functional regions and non-functional ones, which may be a step

towards future applications in radiation therapy. The presented DECT method allows computing a functional DVH that may provide a new paradigm in dose plan optimization to reduce pulmonary toxicities.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported in part by MITACS (no. IT04289) and Siemens Healthcare. We are thankful to Dr. Martin Lord, Karim Zerouali and Nicolas Côté for meaningful discussions.

Chapitre 6

MISE EN CONTEXTE : ARTICLE 3

Le recalage d'images dans le domaine médical est maintenant devenu une tâche fondamentale. Parmi ses nombreuses applications, on retrouve i) les fusions intermodalités qui permettent de superposer l'information acquise par deux différents appareils d'imagerie sur un même patient, ii) les atlas populationnels qui étudient les variations anatomiques dans une population et iii) les études longitudinales qui investiguent les changements anatomiques ou fonctionnels dans le temps [108]. Dans le cadre de ce travail, c'est le troisième type d'applications qui sera poursuivi pour la troisième partie de cette thèse. Les outils développés dans les deux précédents articles sont utilisés afin d'évaluer les changements fonctionnels pulmonaires à la suite d'un traitement de radiothérapie chez un groupe de patients atteints du cancer du poumon. Un recalage entre les images CT pré- et post-traitement est effectué afin d'étudier les changements fonctionnels locaux. Dans notre cas, nous avons opté pour l'utilisation du logiciel ANTs (*Advanced Normalization Tools*) comme outil pour calculer les cartes de déformation.

6.1. RECALAGE D'IMAGE

Le recalage est une catégorie d'algorithmes de traitement d'images qui détermine la correspondance point à point entre deux images d'une même scène. Elle permet donc de déterminer le champ de déformation à appliquer à une image A pour la transformer en une image B. L'ensemble des deux images peut être de dimension 2D, 3D ou 4D. La paire d'images est composée d'une image que l'on dit cible I_C et d'une image source I_S qui est

déformée vers l'image cible suivant une transformation T . Le but du recalage est d'estimer la transformation qui optimise une fonction d'énergie de la forme :

$$\mathcal{M}(I_C, I_S \circ T) + \mathcal{R}(T) \quad (6.1.1)$$

Le premier terme \mathcal{M} permet de quantifier la qualité de l'alignement entre l'image source transformée suite à une transformation T , notée $I_S \circ T$, et l'image cible à l'aide d'une mesure de similarité choisie préalablement. Le second terme permet de favoriser une solution qui respecte des critères choisis par l'utilisateur pour réduire la complexité de la solution associée à un problème mal posé.

La classification des techniques de recalage d'images est basée sur trois composantes : le modèle de transformation, la mesure de similarité, et la stratégie d'optimisation. Les décisions prises concernant chacune de ces trois composantes seront décrites et justifiées dans les sections suivantes.

6.1.1. Modèle de transformation

Il existe deux catégories de transformations pour les recalages : linéaires et déformables (ou non rigides). Les transformations linéaires comprennent les rotations, translations, similitudes, les transformations affines et projectives. Le poumon est un organe qui présente ses propres défis, très déformable, il nécessite l'utilisation d'approches de recalages déformables [109].

ANTs est un logiciel libre d'accès, couramment utilisé dans le domaine médical, basé sur la boîte à outils ITK (*Insight Segmentation and Registration Toolkit*) [110]. Les principaux recalages déformables utilisés par ANTs sont basés sur les difféomorphismes. Plus spécifiquement, celui utilisé dans le cadre de ce projet est un difféomorphisme avec normalisation symétrique (SyN) [111, 112].

Un difféomorphisme est un type d'application $\mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ bijective, continument différentiable et dont la réciproque est aussi différentiable. Pour les applications médicales, les

difféomorphismes ont l'avantage d'assurer une correspondance entre les voxels et une continuité du champ de déformation.

Avec SyN, les images I_S et I_C sont simultanément déformées par une descente de gradient itérative vers un point milieu. On peut ainsi retrouver tant la transformation de I vers J que de J vers I . Ce processus de recalage utilisé par ANTs est représenté à l'aide de la figure 6.1. Le développement mathématique de SyN se retrouve plus en détail dans les références suivantes [111, 112].

Cet algorithme est sorti vainqueur d'un concours nommé EMPIRE10 challenge (*Evaluation of Methods for Pulmonary Image REgistration 2010*) où un ensemble de patients a été utilisé pour comparer et tester différentes méthodes de recalage. Chaque patient était accompagné d'images CT de différentes phases respiratoires et du masque pulmonaire correspondant. Le but du concours était de faire un recalage entre les différentes phases respiratoires pour un même patient. Dans notre cas, cet algorithme a été appliqué afin de faire des recalages pour une même phase respiratoire à plusieurs mois de séparation. La difficulté du recalage dans cette situation réside dans les grands changements anatomiques pouvant survenir suite à un traitement de radiothérapie : diminution de la taille de la tumeur, apparition de fibrose, etc. Chaque recalage a donc été évalué visuellement ainsi qu'avec les coefficients de Dice, de spécificité, de sensibilité et avec la distance d'Hausdorff sur le masque des poumons.

6.1.2. Mesure de similarité

La deuxième composante du recalage d'image est la mesure de similarité qui assure que le processus itératif du recalage converge vers une solution adéquate. La mesure de similarité choisie pour un recalage de poumons à plusieurs mois d'intervalle et pouvant contenir d'importants changements anatomiques est la corrélation croisée. Cette métrique est utilisée pour la comparaison d'images d'intensités différentes en assumant la présence d'une relation linéaire entre les intensités. On calcule donc cette mesure de similarité pour une image cible et source avec la position des voxels décrits par les variables i , j et k :

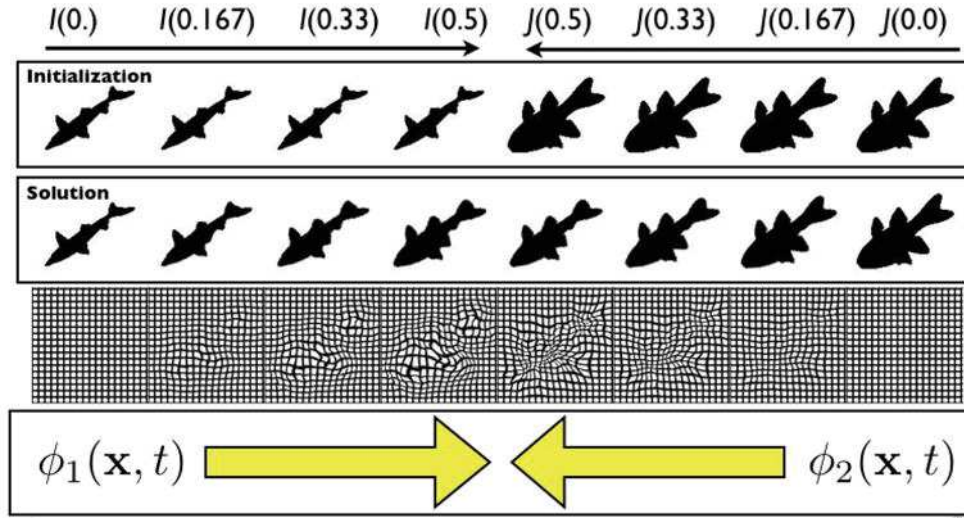


FIGURE 6.1. Schéma du processus de recalage utilisé par ANTs tiré de [111]. La rangée supérieure représente les images originales notées ici I et J . Ces images sont déformées à travers le temps par une série de difféomorphisme. La grille déformée par les transformations correspondantes est montrée dans la rangée du bas.

$$CC = \frac{\sum_{ijk} (I_s^{ijk} - \bar{I}_s)(I_c^{ijk} - \bar{I}_c)}{\sqrt{\sum_{ijk} (I_s^{ijk} - \bar{I}_s)^2 (I_c^{ijk} - \bar{I}_c)^2}} \quad (6.1.2)$$

où \bar{I}_s et \bar{I}_c sont respectivement les moyennes d'intensité de l'image source et de l'image cible.

6.1.3. Stratégie d'optimisation

La stratégie d'optimisation est habituellement fixée dans le code et n'est pas facilement modifiable par l'utilisateur. ANTs permet cependant à l'utilisateur de faire le recalage en plusieurs étapes. À chaque étape, on peut donner en paramètres d'entrée la résolution et le niveau de lissage des images sources et cibles. On commence donc avec une basse résolution et un haut niveau de lissage, on effectue un premier recalage plus grossier, puis on augmente graduellement le niveau de détails de la paire d'images afin d'affiner la qualité du recalage. Cette technique permet de réduire substantiellement le temps du recalage en utilisant des images de plus petites tailles au cours des premières étapes.

6.2. MISE EN CONTEXTE DE L'ARTICLE

Les chapitres précédents ont introduit la méthodologie pour l'évaluation de la fonction pulmonaire avec le DECT en présence d'agent de contraste. Comme mentionnée dans les chapitres précédents, l'incorporation d'une métrique fonctionnelle pour l'optimisation de traitement de radiothérapie de cancer du poumon pourrait permettre de réduire le risque de complication post-radique. Cependant, pour en arriver à ce résultat, il est nécessaire de prédire la probabilité de complications aux tissus sains à partir de l'information fonctionnelle acquise avant le traitement. Ce troisième et dernier article vise à développer une méthode pour étudier les effets de la radiation délivrée lors d'un traitement de radiothérapie pour le cancer du poumon à l'aide du DECT. Une étude de cas a été effectuée sur une cohorte de quatre patients afin de tester les limites de la méthode.

Des images DECT avec agent de contraste ont été acquises avant le traitement de radiothérapie ainsi que 6 et 12 mois plus tard. De manière à associer les changements fonctionnels à la dose délivrée lors du traitement, un recalage est effectué sur les images post-traitement vers les images pré-traitements. Ce recalage a été effectué à l'aide du logiciel ANTs décrit dans la section précédente. Un radio-oncologue a également contouré chacun des deux poumons et les cinq lobes suivant la même méthodologie qu'au chapitre 5.

La principale problématique dans l'évaluation des changements fonctionnels entre deux examens DECT avec agent de contraste pris à deux moments différents réside dans la différence de concentration d'iode qu'il peut y avoir entre une zone de même fonction. Le niveau de concentration d'iode dans une région est dépendante de nombreux facteurs dont la fréquence cardiaque et le moment d'acquisition. C'est pourquoi pour comparer la fonction dans la même zone, nous avons jugé nécessaire de normaliser la concentration d'iode afin de pouvoir comparer la fonction pulmonaire extraite à partir du DECT. Dans cette optique, deux métriques ont été utilisées afin de comparer l'effet de la dose sur le parenchyme pulmonaire. La première est la fonction différentielle décrite extensivement dans le deuxième article au chapitre 5. Cette métrique est relative par rapport à la somme totale de l'iode dans le poumon et suppose donc que la fonction totale du poumon reste constante dans le temps.

La deuxième métrique, nommée fonction normalisée, utilise la moyenne de la concentration d'iode dans une zone. Elle est normalisée par rapport à la concentration d'iode moyenne dans un lobe choisi. Celui-ci doit répondre à certains critères tels qu'avoir reçu peu de dose et être bien perfusé.

L'article propose donc une nouvelle méthodologie pour faire des études longitudinales avec l'information fonctionnelle à l'aide des cartes d'iode acquises au DECT. Une étude de cas est présentée sur quatre patients atteints du cancer du poumon dont deux traités en SBRT et deux en IMRT. Pour ces quatre patients, leur fonction pulmonaire a été extraite afin d'étudier les changements fonctionnels locaux en lien avec la dose reçue. Cette étude a permis d'identifier les limitations et les avantages de la méthode proposée. Une future publication médicale est déjà prévue avec une plus grande cohorte de patients afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs.

6.3. ÉTAT DE SOUMISSION

L'article *The effect of radiation dose on lung function after radiotherapy using dual-energy computed tomography* a été soumis au journal Medical Physics le 17 avril 2018. Il est présentement en processus de révision.

6.4. CONTRIBUTIONS ET PERMISSIONS DES AUTEURS

Andréanne Lapointe : Ma contribution à ce projet m'a mené à me familiariser avec le logiciel ANTs qui m'a permis de faire le recalage des images DECT de suivi post-traitement vers les images DECT pré-traitement. J'ai pu ensuite appliquer la transformation obtenue sur les cartes de concentration d'iode afin de pouvoir superposer l'information fonctionnelle sur la carte de dose. J'ai développé un formalisme mathématique adapté à l'environnement fonctionnel acquis à partir du DECT. Celui-ci a été implémenté et testé sur une cohorte d'une vingtaine de patients. Quatre cas ont été sélectionnés, car sortant de l'ordinaire, pour mieux faire ressortir les forces et les faiblesses de la méthode proposée. J'ai écrit et fait les corrections des premiers jets du papier.

Houda Bahig

- Discussion générale du projet
- Analyse des résultats
- Révision de l'article

Jean-François Carrier

- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Édith Filion

- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Marie-Pierre Campeau

- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Shen Zhang

- Production de résultats
- Révision de l'article

David Roberge

- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Stéphane Bedwani

- Co-direction du projet (support scientifique)
- Analyse des résultats
- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

La figure 6.2 présente l'accord des coauteurs à inclure l'article *The effect of radiation dose on lung function after radiotherapy using dual-energy computed tomography* dans cette thèse doctorale.

Description de l'article

Titre: The effect of radiation dose on lung function after radiotherapy using dual-energy computed tomography

Auteurs: Andréanne Lapointe, Houda Bahig, Jean-François Carrier, Shen Zhang, Marie-Pierre Campeau, Édith Fillon, David Roberge, Stéphane Bedwani

État actuel de l'article: Soumis à Medical Physics

Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise **Andréanne Lapointe** à inclure cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre **Applications du tomodensitomètre à double énergie en radio-oncologie**.

Houda Bahig

Date: 13/04/2018

Jean-François Carrier

Date: 04/04/2018

Shen Zhang

Date: 14/4/2018

Marie Pierre Campeau

Date: 17/04/2018

Édith Fillon

Date: 4/4/2018

David Roberge

Date: 16/04/2018

Stéphane Bedwani

Date: 04/04/2018

FIGURE 6.2. Accord des coauteurs pour l'article *The effect of radiation dose on lung function after radiotherapy using dual-energy computed tomography*.

Chapitre 7

ARTICLE 3 : THE EFFECT OF RADIATION DOSE ON LUNG FUNCTION AFTER RADIOTHERAPY USING DUAL-ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY

Andréanne Lapointe

Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada

Houda Bahig

Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada

Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis, Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada

Jean-François Carrier

Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada

Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada

Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 rue Saint-Denis, Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada

Shen Zang

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada*

Marie-Pierre Campeau

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada*

Édith Filion

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada*

David Roberge

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada*

Stéphane Bedwani

Département de physique, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1000 rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada*

*Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 rue Saint-Denis,
Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

7.1. ABSTRACT

Purpose : To propose a framework to evaluate potential dose effect secondary to lung cancer radiotherapy treatment using functional information from contrast-enhanced dual-energy computed tomography (DECT) scans.

Methods : For a given patient, contrast-injected DECT scans are acquired both pre- and post- treatment. The proposed framework is composed of 5 main steps. Step 1 is the lung and lobe segmentation. Step 2 is the post-processing of DECT images into iodine maps. Step 3 is the registration between pre- and post- treatment images. Step 4 is the longitudinal

data comparison to assess the variation (pre- versus post-) of the lung function. Two metrics are specifically proposed : the relative functional response and the normalized functional response. Step 5 is the analysis of the functional response to radiation dose.

Results : The proposed framework was successfully applied for 4 patients from our clinic, as a proof of concept. Among the 4 lung cancer patients, two were treated with stereotactic ablative radiation therapy, and two with intensity modulated radiation therapy. Functional maps are generated from contrast-enhanced DECT to assess functional response to radiotherapy treatment.

Conclusion : The proposed framework can be used to assess functional variations in lung and to correlate the functional response to dose. This framework is also intended to be applied on a large cohort study ongoing in our clinic. Such a study could provide new insight that allows prediction of pulmonary complications due to radiation in lung cancer patients.

Keywords : Dual-energy computed tomography, radiation therapy, radiation dose effect, lung functional response

7.2. INTRODUCTION

Known for their reduced regenerative capability, healthy lungs are important dose-limiting structures for radiotherapy [113, 114]. To deliver the prescribed dose to the target tumor, irradiation of healthy lung tissues is usually unavoidable and can lead to severe complications following treatment [115]. Moreover, lung cancer patients often suffer from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or may have had prior surgery and/or radiotherapy [97]. Injuries due to radiation are complex and can appear more than 8 months after treatments [115, 116]. Most common injuries in radiotherapy are radiation pneumonitis (1 to 6 months after treatment) and fibrosis (6 to 8 months onward), that often lead to a reduction of the lung capacity [115, 116]. In addition, large tumors compress surrounding healthy tissues and impair perfusion, which is a common indicator for lung function [113]. While high radiation

dose can reduce perfusion in an injured area, reperfusion can also occur when the tumor size decreases allowing near tissues to decompress [117, 118, 119, 120].

Dose plan optimisation in radiotherapy usually considers dose-volume constraints and assumes all voxels in the lung to hold the same weight factor. Considering lung function data in treatment planning could spare functional tissues [98]. The use of dose-function metrics versus dose-volume metrics has already shown to improve predictive power for reducing pulmonary toxicity [99]. To predict normal tissue complication post-radiotherapy would help design better plans that minimize the dose to functional lung tissues and reduce risks of comorbidity and complication [99, 100, 121, 122, 123].

Contrast-enhanced dual-energy CT (DECT) imaging allows to extract functional information within the lung parenchyma by assessing the pulmonary perfused blood volume (PBV). The PBV reflects the regional volume of blood to which fresh blood is being delivered [69], which has been shown to be a surrogate for the pulmonary parenchymal perfusion [74]. The PBV is derived from the iodine concentration determined by a material decomposition technique [85, 106, 47, 5, 49]. This functional information has been thoroughly compared to planar scintigraphy and SPECT/CT and it was shown that both modalities can discriminate highly-functional and non-functional regions [59, 106, 58, 86]. Contrast-enhanced DECT can easily be integrated into the radiotherapy workflow, as it can be performed right after the pre-treatment scan in the same patient position.

The objective of this study is to propose a framework to evaluate the effect of radiation on lung perfusion using DECT for the purpose of a longitudinal study. A contrast-enhanced DECT scan was performed before treatment as well as 6 and 12 months after radiotherapy for four patients with lung cancer. Lung perfusion was determined by iodine distribution in lobes and also in dose related volumes.

TABLEAU 7. I. Patient and treatment characteristics. DLCO : diffusing capacity for carbon monoxide; FEV1 : forced expiratory volume in 1 second; LS : left superior lobe; RI : right inferior lobe; IMRT : intensity modulated radiation therapy; PTV : planning target volume; SABR : stereotactic ablative radiation therapy.

ID#	Pre-treatment pulmonary function		Post-treatment pulmonary function		Tumor Location	Treatment characteristics			
	FEV1 (%)	DLCO (%)	FEV1 (%)	DLCO (%)		Techniques	PTV(cm ³)	Prescribed dose (Gy)	Fractions
1	30	44	33	36	LS	SABR	16.65	60	5
2	17	14	14	N/A	LS	SABR	9.32	50	5
3	75	63	70	57	LS	IMRT	412.50	40	15
4	68	60	52	41	RI	IMRT	249.45	66	33

7.3. MATERIALS AND METHODS

7.3.1. Patients

Under multi-institutional ethics board approval, four patients were prospectively enrolled from May 2015 to May 2016 after obtaining their written informed consent. All patients were diagnosed with lung cancer and treated with radiotherapy. None received a previous radiotherapy or had other contraindications to iodine injection. Both patients treated in IMRT had concomitant chemotherapy. Patients and treatment characteristics are summarized in table 7. I.

7.3.2. Radiation therapy

Two patients with early-stage lung cancer were treated with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) with linear accelerator-based volumetric arc modulated radiation therapy (RapidArc, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) using an internal target volume. Two other patients with locally advanced diseases were treated with intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a Varian iX linear accelerator. Eclipse (software version 10.0; Varian Medical System, Palo Alto, CA) treatment planning system (TPS) was used to generate treatment plans. A planning CT was acquired with 4D-CT scan in free breathing and dose calculation was performed on the averaged CT volume.

7.3.3. Data acquisition

Patients underwent a contrast-enhanced DECT scan with a dual-source CT scanner (Somatom Definition Flash, Siemens AG, Forchheim, Germany) at 3 specific moments : right before radiotherapy and at 6 and 12 months post radiotherapy. All scans were performed at 100 kVp on tube A and 140 kVp with a tin filter (140Sn kVp) on tube B. While a 80 kVp setting would allow a better spectral separation, the reconstructed images at 100 kVp should present less noise.

The injection protocol was performed using an Iopamidol contrast bolus (Isovue 370 mg/mL ; Bracco Diagnostics, Monroe Township, NJ) injected in the antecubital vein at a rate of 4 mL/s [59]. Patients were scanned in supine position, with the arms alongside the body. The pretreatment scan was taken in treatment position with a patient-specific immobilization device. The post-treatment scan was respectively obtained 6 and 12 months after radiotherapy treatment DECT. Patients were asked to hold their breath at end of expiration for all three scans. Scan parameters were the same for pre- and post-treatment scans and were as follows : rotation time of 0.28 second, slice thickness of 2 mm, pitch of 0.55, a field of view of 50 cm and voxel size of $[1.0 \times 1.0 \times 1.0]$ mm³ and $[0.6 \times 0.6 \times 1.0]$ mm³ respectively for pre- and post-treatment scans. The effective tube current was at 209 mAs_{eff} for tube A and 178 mAs_{eff} for tube B using Siemens CARE Dose4D modulation. Two stacks of images, 100 kVp and 140 kVp, were iteratively reconstructed on SAFIRE using Q30f kernel. A mixed CT volume was also obtained by averaging both stacks of images.

Pulmonary function tests, diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) and forced expiratory volume in one second (FEV1) were also performed pre- and 6 months post-treatment.

7.3.4. Proposed framework

7.3.4.1. Lung and lobe segmentation

For all 12 image datasets (4 patients including 1 planning CT and 3 DECT scans at pre-treatment, and 6 and 12 months post-treatment), a radiation oncologist has segmented

lungs into seven volumes : left and right lungs as well as left inferior (LI), left superior (LS), right inferior (RI), right middle (RM) and right superior (RS) lobes. The segmentation was performed using MIMvista workstation (software version 6.5 ; MIM Software Inc., Cleveland, OH) on pre- and post-treatment mixed CT images.

7.3.4.2. Iodine map extraction

The iodine concentration map is obtained using a method described elsewhere [85]. The theoretical formalism is based on a two-material decomposition method that considers lung tissue with the atomic composition provided by the International Commission on Radiological Protection (ICRP) database and Isovue 370 contrast agent. The reduced attenuation coefficient u for the specific energy spectrum E_m of each tube $m = \{A, B\}$ is decomposed as a linear combination of both materials :

$$u(E_m) = x_{\text{lung}} f_{\text{lung}}(E_m) + x_C f_C(E_m), \quad (7.3.1)$$

where f_{lung} and f_C are relative electronic cross sections and x_{lung} and x_C are partial electron densities. A stoichiometric calibration is performed to obtain both relative electronic cross sections f_{lung} and f_C . The iodine map $I(\mathbf{x})$ is given by the partial electron density x_C determined at any voxel location \mathbf{x} .

7.3.4.3. Registration between pre- and post-treatment images

Pre- and post-treatment contrast-enhanced DECT scans are registered using the open source toolbox ANTs (Advanced Normalization Tools) built on the ITK framework (Insight Segmentation and Registration Toolkit)[112]. ANTs framework has been thoroughly validated for lung applications[112]. Each lung is registered separately on the whole volume. The deformation maps are obtained from the registration of the lung masks from the 6 and 12 months post-treatment toward the pre-treatment contrast-enhanced DECT images. A rigid transformation is applied and followed by a diffeomorphism step using Symmetric Normalization (SyN) [111, 112] for both registrations.

The resulting transformation ϕ of the deformation map is applied on the iodine map to produce a new registered iodine map : $\mathcal{I}(\mathbf{x}) \rightarrow \mathcal{I}(\phi(\mathbf{x}))$ of both 6- and 12-month follow-up. To allow conservation of the total mass of the iodine contrast, a correction has to be performed on the registered map to take into account volume changes due to voxel stretching [125]. The determinant of the Jacobian \mathcal{J} is computed using *ANTsJacobian* routine, which returns the ratio of volumes after transformation :

$$\det(\mathcal{J}(\phi(\mathbf{x}))) = \frac{V(\phi(\mathbf{x}))}{V(\mathbf{x})}, \quad (7.3.2)$$

where V is the volume operator. In this context, the iodine map is corrected by normalizing it with the determinant of the Jacobian.

7.3.4.4. *Functional metrics*

Lung perfusion is hypothesized to be linearly correlated to the iodine content in the lung parenchyma. To identify parenchyma from areas that should not contribute to lung function, such as larger vessels, tumor, and pleura, a thresholding method is applied on the mixed CT images. Voxel belonging to the parenchyma are determined to be below -250 HU, a threshold set as in Lapointe et al [85]. In this context, a functional map is defined as the iodine map with voxels not belonging to parenchyma set to zero.

Each segmented image is processed to generate a functional map. For a given scanned region, the iodine concentration will usually differ from a scan time to another although its functional level remained the same. For this reason, the iodine concentration cannot be directly compared between scans. To correctly monitor and analyze lung function at different moments, two metrics are thus proposed in this study. Our proposed formalism uses τ as an index to specify the timing of relevant scans ; for our results, τ could be “pre-treatment”, “6-month post-treatment” and “12-month post-treatment”.

Relative dose effect :

The differential function δF for a given volume \mathcal{V} is relative to the whole lung volume \mathcal{V}_{tot} considering the ratio of iodine concentration in the parenchyma :

$$\delta F_{\mathcal{V}}^{\tau} = \frac{\sum_{\text{voxels in } \mathcal{V}} \mathcal{I}^{\tau}(\mathbf{x})}{\sum_{\text{voxels in } \mathcal{V}_{\text{tot}}} \mathcal{I}^{\tau}(\mathbf{x})}, \quad (7.3.3)$$

where $\mathcal{I}^{\tau}(\mathbf{x})$ is the iodine concentration of a voxel located in \mathbf{x} at time τ .

In a longitudinal study, the differential function is calculated by assuming that the whole lung will keep the same overall function from time to time. The loss in differential function after treatment in a given volume \mathcal{V} is defined as the relative functional response (Rel FR $^{\tau}$) at time $\tau = \{6, 12\}$ months post-treatment :

$$\text{Rel FR}^{\tau} = \left(\frac{\delta F_{\mathcal{V}}^{\tau}}{\delta F_{\mathcal{V}}^{\text{pre}}} - 1 \right) \times 100\%. \quad (7.3.4)$$

Normalized dose effect :

For a given volume \mathcal{V} , the averaged concentration $\bar{\mathcal{I}}_{\mathcal{V}}^{\tau}$ is :

$$\bar{\mathcal{I}}_{\mathcal{V}}^{\tau} = \frac{1}{N_{\mathcal{V}}} \sum_{\text{voxels in } \mathcal{V}} \mathcal{I}^{\tau}(\mathbf{x}), \quad (7.3.5)$$

where $N_{\mathcal{V}}$ is the total number of voxels in \mathcal{V} . For each patient, a well-perfused low-dose lobe v^* that is expected to maintain its function after treatment is selected to normalize the averaged iodine concentration $\bar{\mathcal{I}}_{\mathcal{V}}^{\tau}$. Thus, for each patient, one can calculate $\bar{\mathcal{I}}_{v^*}^{\tau}$, the average iodine concentration in v^* , and obtain the normalized lung function for a chosen volume \mathcal{V} at time τ :

$$\delta \bar{F}_{\mathcal{V}}^{\tau} = \frac{\bar{\mathcal{I}}_{\mathcal{V}}^{\tau}}{\bar{\mathcal{I}}_{v^*}^{\tau}}. \quad (7.3.6)$$

The loss in normalized function between time $\tau = \{6 \text{ or } 12\}$ months after treatment compared to pre-treatment in the chosen volume \mathcal{V} is defined as the normalized functional response (Norm FR $^{\tau}$) :

$$\text{Norm FR}^{\tau} = \left(\frac{\delta \bar{F}_{\mathcal{V}}^{\tau}}{\delta \bar{F}_{\mathcal{V}}^{\text{pre}}} - 1 \right) \times 100\%. \quad (7.3.7)$$

7.3.4.5. *Functional metrics*

To analyze the functional response to radiation dose, dose maps are registered on pre- and post-treatment functional maps. The dose map is computed on the averaged CT volume from the 4D-CT scan in treatment position, while the contrast-enhanced DECT scan is performed afterward at end expiration. The pre-treatment functional map can be directly superimposed on the dose map without requiring any additional supplementary registration steps. Since the ANTs routine is applied on the post-treatment maps toward the pre-treatment maps, all deformed maps do not need any further registration.

Five different dose ranges are selected, 0 to 10 Gy, 10 to 20 Gy, 20 to 30 Gy, 30 to 40 Gy and 40 Gy and onward. Masks created from regions with selected dose ranges provide dose-based volumes needed for a longitudinal study on dose effect.

7.4. RESULTS

The registration performance over the set of patients was evaluated using recall, precision and dice coefficients between lung masks. The mean (min-max) values of those parameters are of respectively 0.994 (0.986 – 0.999), 0.955 (0.946 – 0.964), 0.974 (0.968 – 0.980). The averaged mean Hausdorff distance is 0.462 (0.375 – 0.573) mm and maximum Hausdorff distance is 6.15 (3.52 – 12.79) mm.

Figure 7.1 shows the functional and anatomical representation of four selected patients. Dosimetric features, maximum and mean dose in each lobe, are presented in table 7. II for all patients. Figure 7.2 features normalized and relative functions per lobe. Figure 7.3 shows relative and normalized functional responses for five dose ranges.

Patient 1 has a known pulmonary neoplasm located in the LS lobe and was treated with SABR. Known emphysema dominant in the left lung was also present before radiotherapy which seems to favor the differential function toward the right lung (69.7% versus 30.3%). Visible radiation-induced fibrosis, identified in figure 7.1, appears in the LS lobe 12 months post-treatment. This lobe received a mean dose of 9.1 Gy and exhibits a drop in its normalized function from 61.3% to 31.8% after 12 months (see table 7.2). From figure 7.3, parenchyma

that received less than 10 Gy did not lose any function, but instead presented gain of 0.9% and 14.5% after 12 months in relative and normalized functional responses.

Patient 2 was diagnosed with a lung tumor in the LS lobe and was treated with SABR. A severe hypoperfusion is noticeable on upper lungs (see figure 7.1), where both RS and LS lobes have lower normalized and differential lung functions than RI and LI lobes. The overall lung function might be weak as the patient was not able to perform DLCO test at 12-month follow-up. The LS lobe received a mean dose of 3.4 Gy and presents a drop in its normalized function $\delta\bar{F}$ of 12.3% after 12 months. As for patient 1, regions that received less than 10 Gy gain 1.1% and 0.5% after 12 months in relative and normalized functional responses (figure 7.3).

Patient 3 was treated with IMRT for a pulmonary carcinoma on the LS lobe. Signs of radiation-induced parenchymal infiltrates shown in the 12-month follow-up CT images in figure 7.1. This region received high dose that lead to the presence of post-radiation sequel. From figure 7.2, this effect may explain a drop of 8.7% and 28.4% at 12-month post-treatment in both differential and normalized function in the LS lobe that received a mean dose of 17.6 Gy. The LI lobe received a mean dose of 10.7 Gy has instead gained 12.4% and 6.6% in differential and normalized functions after 12 months. From figure 7.3, the normalized functional response indicates a loss of -19.2% after 12 months, while the relative functional response improved by 10.5%.

Patient 4 has known chronic obstructive pulmonary disease was treated with IMRT for a RI lobe tumor. From figure 7.2, the high dose received by the RI lobe (49.8 Gy in average) also exhibits a drop of 5.8% and 24.6% after 12 months in both differential and relative lung functions. The normalized function indicates a decrease of 25.9% and 27.3% and an increase of the differential function of 1.3% and 4.2% respectively for the RS and LS after 12 months. The 6-month functional map in figure 7.1 appears brighter than the pre-treatment functional map which also corroborates with the corresponding functional response in figure 4 that suggests functional recovery. However, the mean concentration of iodine of 0.33 mg/mL

TABLEAU 7. II. Dosimetric features of four selected patients.

ID#	Dose (Gy)	RI	LI	RM	RS	LS
1	Mean	0.1	1.3	0.1	1.2	9.1
	Max	3.7	73.7	0.3	6.6	79.3
2	Mean	0.4	1.8	0.8	0.7	3.4
	Max	3.6	17.2	4.5	25.2	64.0
3	Mean	1.4	10.7	0.5	2.8	17.6
	Max	27.2	40.0	8.9	44.8	45.8
4	Mean	49.8	2.4	51.0	9.8	3.3
	Max	77.3	25.8	76.4	71.5	30.5

is much lower at 6-month than 1.11 to 3.00 mg/mL for all other patients. This could be related to timing issues at injection causing incoherent functional information.

7.5. DISCUSSION

Using our proposed framework, we were able to assess functional lung tissue response to radiotherapy treatments. Although our results only cover 4 patients, as a proof of concept, we were able to identify various specific clinical features for these patients. Using the framework on a large cohort will allow a systematic evaluation of clinical functional effect of radiation dose on lung tissue.

For a given region, the iodine concentration will usually differ from a scan time to another even though its functional level remained the same. The iodine concentration is influenced by different parameters such as patient’s heartbeat frequency or time of injection. Consequently, to compare lung function in a given region at different scan times, the iodine concentration has to be normalized. First, this can be done using the differential lung function of a target normalized over the whole lung. While this metric is commonly used in the literature [76, 106, 85], it may raise some confusion if used in a longitudinal study. For instance, if a single lobe becomes less perfused after radiotherapy, than its differential function will decrease and increase for all the other lobes instead of remaining the same. To avoid this, one could consider the normalized lung function, which is given by the iodine concentration inside a target volume over the iodine concentration inside healthy lobe. An unchanged normalized lung function may indicate that the functional level of the target volume remained stable.

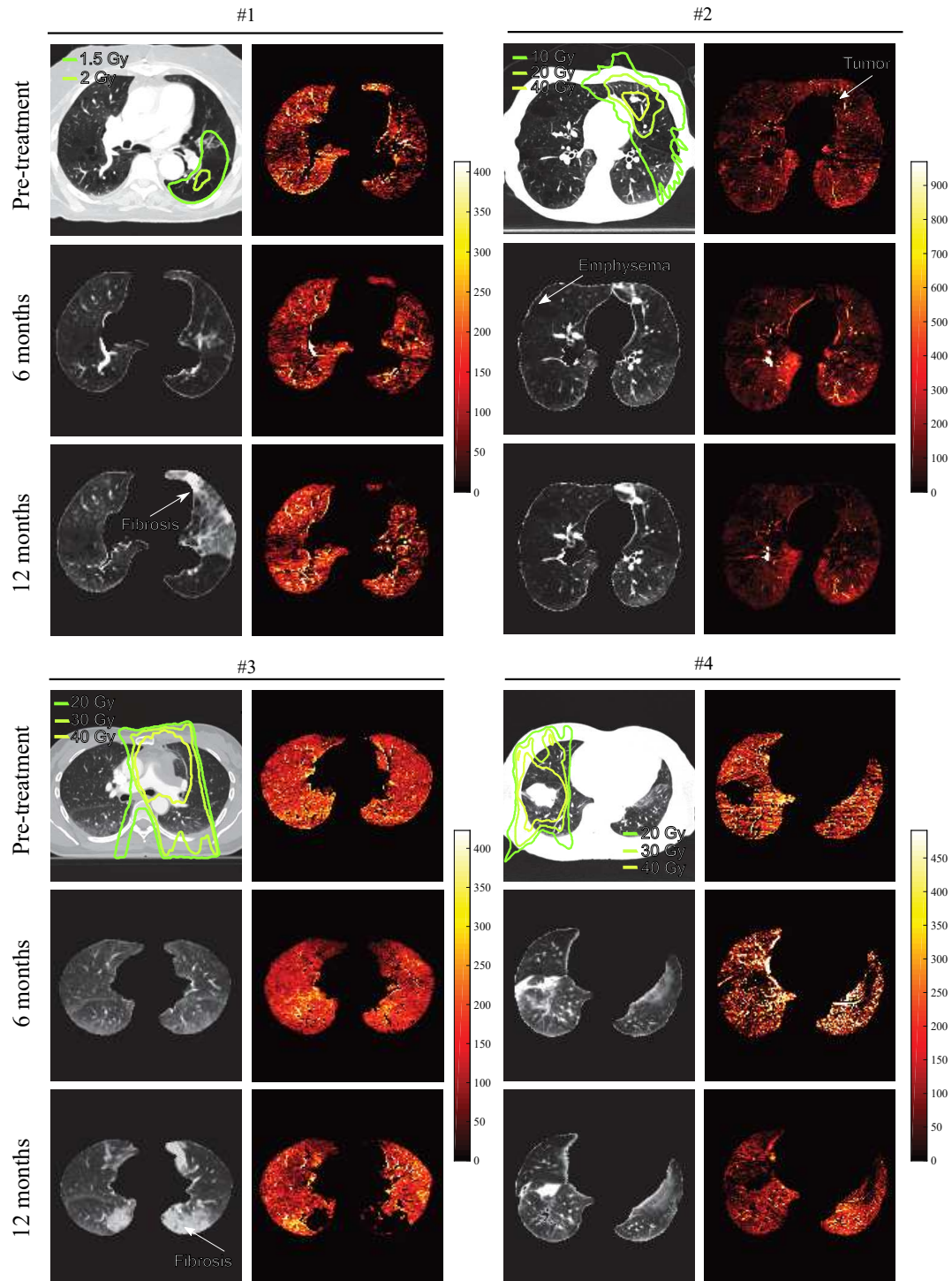


FIGURE 7.1. CT images (grey colormaps) with functional maps (red color-maps) for two SABR (#1 and #2) and two IMRT patients (#3 and #4). Arrows point at specific regions of interest. Lungs shown at 6- and 12-month post-treatment are deformed toward the pre-treatment scan. Functional maps are normalized to $\bar{\mathcal{I}}_{v*}^T$.

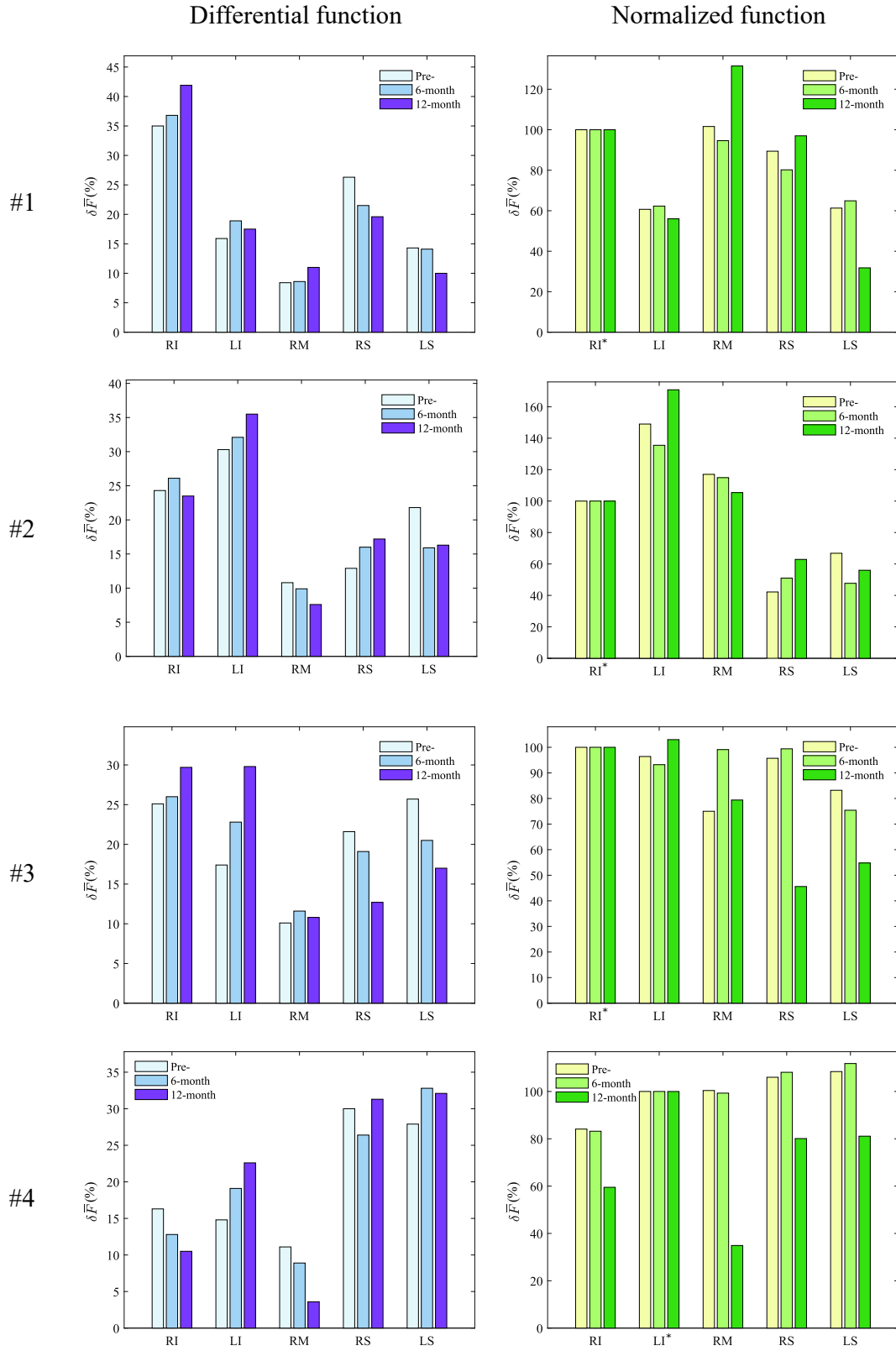


FIGURE 7.2. Comparison of functional features for all pulmonary lobes. δF : differential lung function. $\delta \bar{F}$: normalized lung function. The asterisk stands for the selected healthy lobe needed to $\delta \bar{F}$.

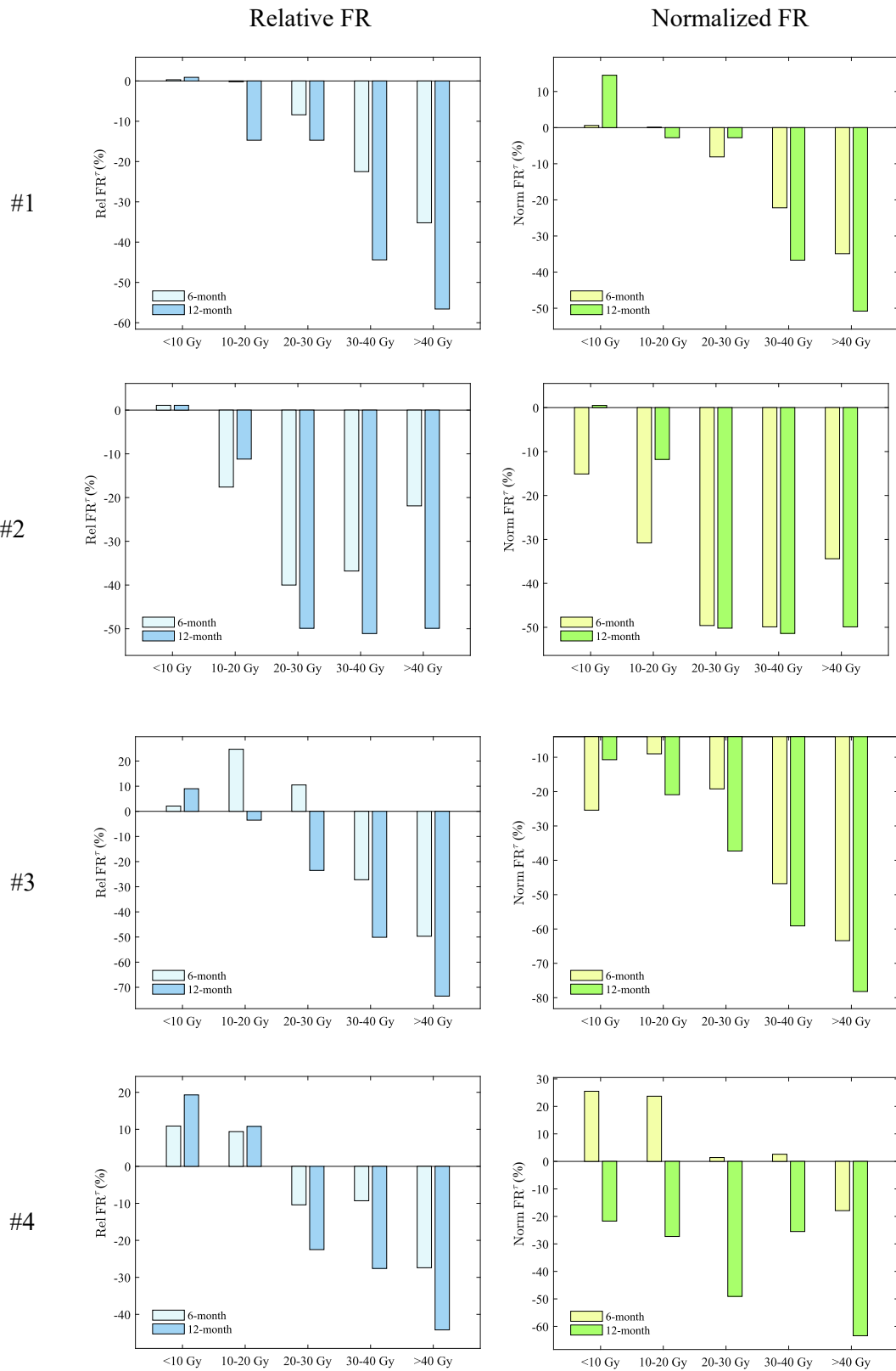


FIGURE 7.3. Relative and normalized functional response in five dose ranges.

The lobe's choice for reference may sometime be challenging as the determination of a healthy lobe may not be clinically feasible. High variations in DLCO and FEV1 tests can indicate an overall change in lung function that may not be best suited for evaluating both differential and normalized lung functions.

The impact of radiation dose on lung function was studied for various volumes (pulmonary lobes and dose-based volumes) and two radiotherapy treatments (SABR and IMRT). While same dose ranges are presented for both SABR and IMRT treatments, biologically effective doses should be used for clinical studies on large patient numbers if various dose fractionations were to be combined.

For patient 1, appearance of fibrosis in the LS lobe is confirmed by an important drop in both functional metrics which also corroborates with high dose deposition. The LM lobe is smaller and harder to segment, which may lead to inaccuracies when evaluating its function.

Patient 2 is a more challenging case due to his low overall lung function, before and after treatment. No clear trend is observed in the differential function of the left lung that also received most radiation dose. Therefore, this patient may not be the best candidate for a treatment optimized using the proposed functional metrics.

Patient 3 has presented multiple appearances of fibrosis post-treatment in all lobes. Therefore, choosing the well-perfused lobe v^* may not be optimal. A possible workaround would be to determine a smaller healthy volume, that should avoid fibrosis and high delivered dose regions. However, this would require an additional segmentation step.

DLCO and FEV1 tests indicate that patient 4 may have suffered a global loss of function that may impair the reliability of both functional metrics. Moreover, the 6-month functional map shown in figure 7.1 features timing issues at injection, which is much less critical when evaluating lung perfusion in SPECT/CT.

Pre-treatment contrast-enhanced DECT scan is performed in treatment position at end exhalation few minutes after the planning CT scan. The follow-up scans are also taken at end exhalation simplifying the registration between both sets of images and also with planning CT images. In comparison, the current state of the art for evaluating lung function

is performed in free breathing by SPECT/CT. Registration errors are more likely to occur due to motion artefacts. The functional map obtained from SPECT/CT is also averaged during breathing, which may degrade the image resolution of smaller objects due to motion blur. Figure 7.1 shows the high resolution on functional maps achieved with a DECT analysis on pre-treatment images and on registered post-treatment images.

The proposed technique is time-consuming as a radiation oncologist needs to segment individual lobes in the right and left lungs. Ideally, an automatic segmentation step would allow faster processing and better reproducibility. Furthermore, the deformable registration between longitudinal scans may introduce some uncertainties in the presence of important anatomical changes. The registration performance over the lung masks showed an averaged mean Hausdorff distance inferior to one millimeter, suggesting negligible error on the produced functional results.

The advantage of using functional data for dose plan optimisation has been demonstrated to spare further functional tissues [123, 121, 100]. A previous study by Lapointe et al. [59] has shown that lung function extracted from DECT images presents many advantages over SPECT/CT. In that context, the determination of accurate and predictive dose effect metrics using DECT is needed for longitudinal studies.

7.6. CONCLUSION

We proposed a framework that can be used to study dose effect on lung function using follow-up DECT scans. The presented method allows rating the extent of post-radiation damages on pulmonary tissues using two parameters, the relative and normalized functional responses. This is a step towards future applications of DECT in radiotherapy for dose optimization to reduce pulmonary toxicities. A large scale clinical study is also ongoing at our center.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported in part by MITACS (no. IT04289) and Siemens Healthcare. We are thankful to Karim Zerouali and Vincent Cousineau Daoust for meaningful discussions.

CONCLUSION

Le CT est devenu un outil incontournable pour l'extraction de paramètres physiques nécessaires au calcul de dose pour la radiothérapie. Cependant, le manque de contraste entre les tissus mous complique dans certains cas l'évaluation de l'étendue de la zone tumorale. Différentes stratégies sont utilisées, dont l'utilisation du CT avec l'injection d'un agent de contraste iodé, pour permettre une meilleure visualisation des zones plus perfusées. Dans cette optique, ce projet de doctorat propose des applications pour la radiothérapie utilisant le CT à double énergie en présence d'un agent de contraste. On pourra ainsi maximiser l'information acquise lors de cet examen d'imagerie supplémentaire. Les résultats présentés dans cette thèse ont mené à la rédaction de trois articles scientifiques.

Le premier article de cette étude doctorale porte sur l'élaboration et la comparaison de différentes méthodes permettant d'extraire des paramètres physiques nécessaires aux calculs de dose en radio-oncologie sur des images DECT avec agent de contraste. Deux situations principales sont identifiées. La première est celle où un *a priori* est connu sur la composition atomique du tissu étudié. L'utilisation d'une décomposition à deux matériaux avec une base composée du tissu cible et de l'agent de contraste a montré sa robustesse et son exactitude pour l'évaluation de paramètres physiques. Cette méthode est cependant limitée par l'erreur sur l'estimation initiale de la composition atomique du tissu. La seconde situation est celle où aucun *a priori* n'est connu tel que pour des applications sur des images VNC où les différents tissus ne peuvent tous être identifiés proprement. On propose d'utiliser une méthode basée sur l'analyse en composantes principales avec une base composée d'*eigentissues*. Le but étant d'éventuellement pouvoir éliminer la prise d'images CT sans agent de contraste et de faire

directement les calculs de dose sur les images injectées. Cette méthode pourrait ainsi réduire la dose d'imagerie délivrée au patient.

Des limitations sont cependant reliées à cette méthode dont les conséquences devront être évaluées sur le calcul de dose pour la planification de traitement de radiothérapie. En effet, tous les paramètres physiques VNC sont extraits d'une paire d'images DECT qui sont individuellement plus bruitées qu'une image SECT afin de conserver un niveau de dose équivalent des deux examens d'imagerie. La carte de densité électronique VNC résultante est donc plus bruitée et l'effet sur le calcul de dose doit être évalué. De plus, le nombre de paramètres indépendants extraits du DECT, soit deux, restreint la quantité ainsi que potentiellement l'exactitude de l'information pouvant être extraite. Des appareils présentement en phase de conception nommés CT spectraux permettent d'associer chaque photon détecté à un intervalle d'énergie. Ces appareils pourront peut être mener vers l'amélioration des modèles mathématiques proposés dans cette thèse grâce à l'information supplémentaire obtenue sur la dépendance des valeurs de HU à l'énergie. Cependant, de la même manière que les applications du DECT sont contraintes par la présence de bruit, les CT spectraux sont également limités, car moins de photons sont détectés dans chacun des intervalles d'énergie. C'est pourquoi une étude a proposé d'utiliser le théorème de Bayes afin d'utiliser la connaissance préalable que nous avons sur la composition atomique des tissus humains de manière à réduire l'erreur sur les paramètres physiques extraits à partir d'images plus bruitées [126]. La prochaine étape réside dans l'adaptation de cette méthode à la présence d'un agent de contraste pour de futures applications avec le CT spectral.

Les patients atteints du cancer du poumon et traités en radiothérapie représentent une population à haut risque de complications puisqu'ils souffrent souvent déjà des effets du tabagisme, de maladies pulmonaires obstructives chroniques, ou encore de résections antérieures. Dans ce contexte, il devient important de tenir compte de l'hétérogénéité fonctionnelle du poumon lors du traitement de radiothérapie permettant ainsi d'éviter les zones les plus fonctionnelles. Le second papier porte sur l'évaluation de la fonction pulmonaire à l'aide d'images DECT avec injection d'un agent de contraste iodé. Un des aspects de la fonction

pulmonaire est la distribution du flux sanguin dans les artères pulmonaires qu'on appelle la perfusion. Cette information est hypothétisée comme proportionnelle à la concentration d'iode venant de l'agent de contraste injecté lors de la prise d'images DECT. L'information supplémentaire apportée par le deuxième tube à rayons X intégré dans le CT à double source permet d'extraire la quantité d'iode dans chaque voxel en utilisant la méthode développée dans le premier papier. Cet article a montré la corrélation entre l'étalon d'or en clinique, le TEMP/CT, et l'information fonctionnelle extraite de cinq patients avec le DECT. Le DVH fonctionnel a également été extrait pour deux patients comme preuve de concept. Toujours avec la même méthode, l'article en annexe a démontré davantage cette corrélation avec une cohorte de patients plus large.

La méthode proposée dans cette thèse présente de nombreux avantages. Tout d'abord, elle ne requiert pas d'examen d'imagerie supplémentaire, un CT en présence d'un agent de contraste étant déjà requis pour tous les patients avec un cancer du poumon traité en radiothérapie. En parallèle, l'utilisation du TEMP/CT pour l'évaluation de la fonction pulmonaire dans le contexte de la radio-oncologie demande du patient un investissement en temps largement supérieur, on parle d'une période variant entre 30 et 45 minutes pour un examen de TEMP/CT. De plus, le CT du TEMP/CT est pris en respiration libre et n'est pas pris en position de traitement. Cela a donc pour effet de compliquer davantage le recalage de l'information fonctionnelle produite par le TEMP avec la carte de dose. Le DECT est quant à lui pris directement en position de traitement et en fin d'expiration diminuant le risque d'artéfact de mouvement. Une des limitations de la méthode utilisant le DECT est qu'elle demande beaucoup plus de précision que le TEMP/CT au niveau du moment de l'acquisition de l'image DECT suite à l'injection. Une erreur pourrait causer des différences significatives au niveau de la fonction pulmonaire. De plus, la technologie utilisée pour la production de cette thèse, soit le CT à double source, requiert deux sources à rayons X, générateurs et détecteurs qui réduisent la taille du champ de vue. Les patients plus larges ne pourront pas bénéficier des avantages du DECT car des portions de leur anatomie ne seront pas imagées.

Certains patients ont également des intolérances à l'iode qui n'en font pas des candidats potentiels pour les applications développées dans cette thèse.

Des prochains travaux étudieront si l'incorporation d'autres aspects de la fonction pulmonaire, soit la ventilation, pourrait permettre de mieux prédire les effets de la radiation sur les tissus sains. Les cartes de ventilation peuvent être extraites à l'aide d'un 4D-CT [127], un examen d'imagerie qui est systématiquement pris lors de la planification d'un traitement de radiothérapie pour un cancer du poumon, ou via le DECT avec inhalation de Xénon [128]. De plus, les nouveaux paramètres d'optimisation fonctionnels devront également être intégrés dans le processus planification de traitement. Des comparaisons entre les plans de traitement produits à partir des paramètres d'optimisation fonctionnels et volumétriques seront également nécessaires. Il faudra également voir s'il est possible de répondre tant aux paramètres d'optimisation fonctionnels que volumétriques afin de protéger le patient à tous les niveaux.

Le troisième papier a pour but de proposer une méthodologie pour des études longitudinales faites à partir de l'information fonctionnelle produite au DECT. Quatre patients avec le cancer du poumon ayant eu un traitement de radiothérapie ont été sélectionnés. Un examen DECT avec agent de contraste a été acquis avant, ainsi que 6 et 12 mois après le traitement. À l'aide du logiciel ANTs, les images DECT post-traitement ont été recalées vers les images pré-traitement afin de pouvoir superposer l'information fonctionnelle sur la carte de dose délivrée lors du traitement. Le défi de l'élaboration d'une méthodologie pour faire des études longitudinales à l'aide du DECT réside dans la comparaison adéquate des concentrations d'iode provenant d'images DECT prises à différents moments. En effet, la quantité d'iode dans un voxel dépend de plusieurs facteurs, dont le battement cardiaque du patient et le moment d'acquisition de l'image. Les cartes d'iode doivent être normalisées pour comparer adéquatement la fonction pulmonaire au sein de la même région. Pour adresser l'impact de la dose sur la fonction pulmonaire, deux paramètres sont proposés : la réponse fonctionnelle relative et normalisée. La réponse fonctionnelle relative suppose que la fonction pulmonaire totale reste inchangée tandis que la normalisée utilise comme volume de référence un lobe

choisi. Celui-ci doit répondre à certains critères dont être déjà bien fonctionnel et avoir reçu peu de dose. Les changements fonctionnels des quatre patients ont pu être associés avec la dose délivrée lors du traitement de radiothérapie.

La normalisation de la concentration d'iode est problématique. L'hypothèse soutenue par la réponse fonctionnelle relative qui considère que la fonction pulmonaire totale reste inchangée n'est pas toujours respectée. De la même manière, il peut parfois être cliniquement impossible de trouver un lobe qui a reçu peu de dose et qui est bien perfusé pour la réponse fonctionnelle normalisée. En ayant conscience de ces limitations, une étude clinique verra bientôt le jour afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs sur une plus grosse cohorte de patients. Ce type d'études longitudinales se placent bien dans un contexte où le DECT se propose comme solution aux problématiques posées par l'ajout de la fonction pulmonaire pour l'optimisation des plans de traitement. Dans l'optique du développement de ce type d'applications, il devient nécessaire de définir avec précision les poids fonctionnels à attribuer afin de faire l'optimisation de plan de traitement. Pour cela, il est nécessaire d'étudier les effets de la dose sur le parenchyme pulmonaire sur de plus grandes cohortes de patients et à travers de longues périodes de temps.

Le DECT commence tout juste son apparition dans les départements de radio-oncologie. Cette technologie est encore récente et la plupart des applications cliniques pertinentes à la radiothérapie sont en phase de recherche et développement. Les défis des prochaines années résident à pouvoir transférer les applications proposées dans cette thèse en clinique afin d'améliorer les traitements et la qualité de vie de tous les patients ayant un traitement de radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. J. Tortora and B. H. Derrickson, *Principles of anatomy and physiology*. John Wiley & Sons, 2008.
- [2] E. B. Podgorsak, *Radiation physics for medical physicists*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [3] D. F. Jackson and D. J. Hawkes, “X-ray attenuation coefficients of elements and mixtures,” *Physics Reports*, vol. 70, no. 3, pp. 169–233, 1981.
- [4] M. J. Berger and S. M. Seltzer, *XCOM Photon Cross Sections*, vol. 3. Version, 1999.
- [5] X. Liu, L. Yu, A. N. Primak, and C. H. McCollough, “Quantitative imaging of element composition and mass fraction using dual-energy CT : three-material decomposition,” *Medical Physics*, vol. 36, no. 5, pp. 1602–1609, 2009.
- [6] O. Klein and Y. Nishina, “The scattering of light by free electrons according to dirac’s new relativistic dynamics,” *Nature*, vol. 122, no. 3072, p. 398, 1928.
- [7] J. T. Bushberg and J. M. Boone, *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [8] T. M. Buzug, *Computed tomography : from photon statistics to modern cone-beam CT*. Springer Science & Business Media, 2008.
- [9] F. M. Khan and J. P. Gibbons, *Khan’s the Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- [10] U. Schneider, E. Pedroni, and A. Lomax, “The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41, no. 1, p. 111, 1996.
- [11] W. contributors, “Iodinated contrast — wikipedia, the free encyclopedia,” 2017. [Online; accessed 16-December-2017].

- [12] A. Macovski, R. Alvarez, J.-H. Chan, J. Stonestrom, and L. Zatz, “Energy dependent reconstruction in X-ray computerized tomography,” *Computers in biology and medicine*, vol. 6, no. 4, pp. 325–336, 1976.
- [13] R. E. Alvarez and A. Macovski, “Energy-selective reconstructions in x-ray computerised tomography,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 21, no. 5, p. 733, 1976.
- [14] B. Furlow, “Dual-Energy Computed Tomography,” *Radiologic Technology*, vol. 86, no. 3, pp. 301ct–325ct, 2015.
- [15] T. Henzler, C. Fink, S. O. Schoenberg, and U. J. Schoepf, “Dual-energy CT : radiation dose aspects,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 199, no. 5_supplement, pp. S16–S25, 2012.
- [16] T. Johnson, C. Fink, S. O. Schönberg, and M. F. Reiser, *Dual energy CT in clinical practice*. Springer Science & Business Media, 2011.
- [17] J.-É. Tremblay, S. Bedwani, and H. Bouchard, “A theoretical comparison of tissue parameter extraction methods for dual energy computed tomography,” *Medical Physics*, vol. 41, no. 8, p. 081905, 2014.
- [18] C. Maaß, E. Meyer, and M. Kachelrieß, “Exact dual energy material decomposition from inconsistent rays (mdir),” *Medical Physics*, vol. 38, no. 2, pp. 691–700, 2011.
- [19] M. D. Agrawal, D. F. Pinho, N. M. Kulkarni, P. F. Hahn, A. R. Guimaraes, and D. V. Sahani, “Oncologic applications of dual-energy CT in the abdomen,” *Radiographics*, vol. 34, no. 3, pp. 589–612, 2014.
- [20] D. Simons, M. Kachelrieß, and H.-P. Schlemmer, “Recent developments of dual-energy CT in oncology,” *European Radiology*, vol. 24, no. 4, pp. 930–939, 2014.
- [21] M. Saito, “Potential of dual-energy subtraction for converting ct numbers to electron density based on a single linear relationship,” *Medical physics*, vol. 39, no. 4, pp. 2021–2030, 2012.
- [22] R. Rutherford, B. Pullan, and I. Isherwood, “Measurement of effective atomic number and electron density using an EMI scanner,” *Neuroradiology*, vol. 11, no. 1, pp. 15–21, 1976.
- [23] B. Heismann, J. Leppert, and K. Stierstorfer, “Density and atomic number measurements with spectral x-ray attenuation method,” *Journal of Applied Physics*, vol. 94, no. 3, pp. 2073–2079, 2003.

- [24] M. Bazalova, J.-F. Carrier, L. Beaulieu, and F. Verhaegen, “Dual-energy CT-based material extraction for tissue segmentation in Monte Carlo dose calculations,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, no. 9, p. 2439, 2008.
- [25] N. Papanikolaou and S. Stathakis, “Dose-calculation algorithms in the context of inhomogeneity corrections for high energy photon beams,” *Medical Physics*, vol. 36, no. 10, pp. 4765–4775, 2009.
- [26] I. J. Chetty, B. Curran, J. E. Cygler, J. J. DeMarco, G. Ezzell, B. A. Faddegon, I. Kawrakow, P. J. Keall, H. Liu, C.-M. C. Ma, *et al.*, “Report of the AAPM Task Group No. 105 : Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning,” *Medical Physics*, vol. 34, no. 12, pp. 4818–4853, 2007.
- [27] M. Bazalova, J.-F. Carrier, L. Beaulieu, and F. Verhaegen, “Tissue segmentation in Monte Carlo treatment planning : a simulation study using dual-energy CT images,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 86, no. 1, pp. 93–98, 2008.
- [28] A. Di Salvio, “Méthode efficace d’assignation de tissus humains par tomodensitométrie a double énergie double énergie injectés,” 2014.
- [29] A. E. Bourque, J.-F. Carrier, and H. Bouchard, “A stoichiometric calibration method for dual energy computed tomography,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 59, no. 8, p. 2059, 2014.
- [30] A. Graser, T. R. Johnson, E. M. Hecht, C. R. Becker, C. Leidecker, M. Staehler, C. G. Stief, H. Hildebrandt, M. C. Godoy, M. E. Finn, *et al.*, “Dual-energy CT in patients suspected of having renal masses : Can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images?,” *Radiology*, vol. 252, no. 2, pp. 433–440, 2009.
- [31] L. Lehmann, R. Alvarez, A. Macovski, W. Brody, N. Pelc, S. Riederer, and A. Hall, “Generalized image combinations in dual KVP digital radiography,” *Medical Physics*, vol. 8, no. 5, pp. 659–667, 1981.
- [32] D. Marin, D. T. Boll, A. Mileto, and R. C. Nelson, “State of the art : dual-energy CT of the abdomen,” *Radiology*, vol. 271, no. 2, pp. 327–342, 2014.
- [33] L. Yu, A. N. Primak, X. Liu, and C. H. McCollough, “Image quality optimization and evaluation of linearly mixed images in dual-source, dual-energy CT,” *Medical Physics*, vol. 36, no. 3, pp. 1019–1024, 2009.

- [34] A. M. Tawfik, J. M. Kerl, R. W. Bauer, N.-E. Nour-Eldin, N. N. Naguib, T. J. Vogl, and M. G. Mack, "Dual-energy CT of head and neck cancer : average weighting of low-and high-voltage acquisitions to improve lesion delineation and image quality—initial clinical experience," *Investigative Radiology*, vol. 47, no. 5, pp. 306–311, 2012.
- [35] W. van Elmpt, G. Landry, M. Das, and F. Verhaegen, "Dual energy CT in radiotherapy : current applications and future outlook," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 119, no. 1, pp. 137–144, 2016.
- [36] A. Srinivasan, R. A. Parker, A. Manjunathan, M. Ibrahim, G. V. Shah, and S. K. Mukherji, "Differentiation of benign and malignant neck pathologies : preliminary experience using spectral computed tomography," *Journal of computer assisted tomography*, vol. 37, no. 5, pp. 666–672, 2013.
- [37] R. Forghani, M. Levental, R. Gupta, S. Lam, N. Dadfar, and H. Curtin, "Different spectral hounsfield unit curve and high-energy virtual monochromatic image characteristics of squamous cell carcinoma compared with nonossified thyroid cartilage," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 36, no. 6, pp. 1194–1200, 2015.
- [38] H. Liu, F. Yan, Z. Pan, X. Lin, X. Luo, C. Shi, X. Chen, B. Wang, and H. Zhang, "Evaluation of dual energy spectral CT in differentiating metastatic from non-metastatic lymph nodes in rectal cancer : Initial experience," *European Journal of Radiology*, vol. 84, no. 2, pp. 228–234, 2015.
- [39] W. S. Hou, H. W. Wu, Y. Yin, J. J. Cheng, Q. Zhang, and J. R. Xu, "Differentiation of lung cancers from inflammatory masses with dual-energy spectral CT imaging," *Academic Radiology*, vol. 22, no. 3, pp. 337–344, 2015.
- [40] S. H. Lee, J. Hur, Y. J. Kim, H.-J. Lee, Y. J. Hong, and B. W. Choi, "Additional value of dual-energy CT to differentiate between benign and malignant mediastinal tumors : an initial experience," *European Journal of Radiology*, vol. 82, no. 11, pp. 2043–2049, 2013.
- [41] M. Aoki, Y. Takai, Y. Narita, K. Hirose, M. Sato, H. Akimoto, H. Kawaguchi, Y. Hatayama, H. Miura, and S. Ono, "Correlation between tumor size and blood volume in lung tumors : a prospective study on dual-energy gemstone spectral CT imaging," *Journal of Radiation Research*, vol. 55, no. 5, pp. 917–923, 2014.

- [42] A. Schwahofer, E. Bär, S. Kuchenbecker, J. G. Grossmann, M. Kachelrieß, and F. Sterzing, “The application of metal artifact reduction (MAR) in CT scans for radiation oncology by monoenergetic extrapolation with a DECT scanner,” *Zeitschrift fuer Medizinische Physik*, vol. 25, no. 4, pp. 314–325, 2015.
- [43] M. Beister, D. Kolditz, and W. A. Kalender, “Iterative reconstruction methods in X-ray CT,” *Physica Medica*, vol. 28, no. 2, pp. 94–108, 2012.
- [44] J. F. Barrett and N. Keat, “Artifacts in CT : recognition and avoidance,” *Radiographics*, vol. 24, no. 6, pp. 1679–1691, 2004.
- [45] E. Pessis, R. Campagna, J.-M. Sverzut, F. Bach, M. Rodallec, H. Guerini, A. Feydy, and J.-L. Drapé, “Virtual monochromatic spectral imaging with fast kilovoltage switching : Reduction of metal artifacts at CT,” *Radiographics*, vol. 33, no. 2, pp. 573–583, 2013.
- [46] S. Kuchenbecker, S. Faby, S. Sawall, M. Lell, and M. Kachelrieß, “Dual energy CT : How well can pseudo-monochromatic imaging reduce metal artifacts ?,” *Medical Physics*, vol. 42, no. 2, pp. 1023–1036, 2015.
- [47] D. Hawkes, D. F. Jackson, and R. Parker, “Tissue analysis by dual-energy computed tomography,” *The British Journal of Radiology*, vol. 59, no. 702, pp. 537–542, 1986.
- [48] M. Karlsson, “Quantitative tissue classification with dual-energy computed tomography for radiation treatment planning : evaluation and optimization of a new method,” 2010.
- [49] A. Lalonde and H. Bouchard, “A general method to derive tissue parameters for Monte Carlo dose calculation with multi-energy CT,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 61, no. 22, p. 8044, 2016.
- [50] W. Schneider, T. Bortfeld, and W. Schlegel, “Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, no. 2, p. 459, 2000.
- [51] S. Yamada, T. Ueguchi, T. Ogata, H. Mizuno, R. Ogihara, M. Koizumi, T. Shimazu, K. Murase, and K. Ogawa, “Radiotherapy treatment planning with contrast-enhanced computed tomography : feasibility of dual-energy virtual unenhanced imaging for improved dose calculations,” *Radiation Oncology*, vol. 9, no. 1, p. 1, 2014.
- [52] P. D. A. Zabel-du Bois, B. Ackermann, H. Hauswald, O. Schramm, G. Sroka-Perez, P. Huber, J. Debus, and S. Milker-Zabel, “Influence of intravenous contrast agent on dose calculation

- in 3-D treatment planning for radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations,” *Strahlentherapie und Onkologie*, vol. 185, no. 5, pp. 318–324, 2009.
- [53] Y. Shibamoto, A. Naruse, H. Fukuma, S. Ayakawa, C. Sugie, and N. Tomita, “Influence of contrast materials on dose calculation in radiotherapy planning using computed tomography for tumors at various anatomical regions : a prospective study,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 84, no. 1, pp. 52–55, 2007.
- [54] H. Chandarana, A. J. Megibow, B. A. Cohen, R. Srinivasan, D. Kim, C. Leidecker, and M. Macari, “Iodine quantification with dual-energy CT : phantom study and preliminary experience with renal masses,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 196, no. 6, pp. W693–W700, 2011.
- [55] Y. Li, G. Shi, S. Wang, S. Wang, and R. Wu, “Iodine quantification with dual-energy CT : phantom study and preliminary experience with VX2 residual tumour in rabbits after radiofrequency ablation,” *The British Journal of Radiology*, vol. 86, no. 1029, p. 20130143, 2013.
- [56] S. Faby, S. Kuchenbecker, S. Sawall, D. Simons, H.-P. Schlemmer, M. Lell, and M. Kachelrieß, “Performance of today’s dual energy CT and future multi energy CT in virtual non-contrast imaging and in iodine quantification : A simulation study,” *Medical Physics*, vol. 42, no. 7, pp. 4349–4366, 2015.
- [57] J. Schlomka, E. Roessl, R. Dorscheid, S. Dill, G. Martens, T. Istel, C. Bäumer, C. Herrmann, R. Steadman, G. Zeitler, *et al.*, “Experimental feasibility of multi-energy photon-counting k-edge imaging in pre-clinical computed tomography,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, no. 15, p. 4031, 2008.
- [58] S. F. Thieme, C. R. Becker, M. Hacker, K. Nikolaou, M. F. Reiser, and T. R. Johnson, “Dual energy CT for the assessment of lung perfusion — correlation to scintigraphy,” *European Journal of Radiology*, vol. 68, no. 3, pp. 369–374, 2008.
- [59] A. Lapointe, H. Bahig, D. Blais, H. Bouchard, É. Filion, J.-F. Carrier, and S. Bedwani, “Assessing lung function using contrast-enhanced dual energy computed tomography for potential applications in radiation therapy,” *Medical Physics*, 2017.
- [60] M. Toepker, T. Moritz, B. Krauss, M. Weber, G. Euller, T. Mang, F. Wolf, C. J. Herold, and H. Ringl, “Virtual non-contrast in second-generation, dual-energy computed tomography :

- reliability of attenuation values,” *European Journal of Radiology*, vol. 81, no. 3, pp. e398–e405, 2012.
- [61] J. F. Williamson, S. Li, S. Devic, B. R. Whiting, and F. A. Lerma, “On two-parameter models of photon cross sections : application to dual-energy CT imaging,” *Medical Physics*, vol. 33, no. 11, pp. 4115–4129, 2006.
- [62] M. Yang, G. Virshup, J. Clayton, X. Zhu, R. Mohan, and L. Dong, “Theoretical variance analysis of single-and dual-energy computed tomography methods for calculating proton stopping power ratios of biological tissues,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 55, no. 5, p. 1343, 2010.
- [63] D. White, H. Woodard, and S. Hammond, “Average soft-tissue and bone models for use in radiation dosimetry,” *The British Journal of Radiology*, vol. 60, no. 717, pp. 907–913, 1987.
- [64] C. Arboleda Clavijo and N. J. Pelc, “Image-quality optimization for dual energy computed tomography (DECT) three-material decomposition,” *Revista Ingenieria Biomedica*, vol. 3, no. 5, pp. 33–42, 2009.
- [65] H. Woodard and D. White, “The composition of body tissues,” *The British Journal of Radiology*, vol. 59, no. 708, pp. 1209–1218, 1986.
- [66] M. J. Berger, M. Inokuti, H. Anderson, H. Bichsel, and J. Dennis, “Stopping powers for electrons and positrons,” *ICRU report*, vol. 37, 1984.
- [67] A. Winklehner, C. Karlo, G. Puipe, B. Schmidt, T. Flohr, R. Goetti, T. Pfammatter, T. Frauenfelder, and H. Alkadhi, “Raw data-based iterative reconstruction in body CTA : evaluation of radiation dose saving potential,” *European Radiology*, vol. 21, no. 12, pp. 2521–2526, 2011.
- [68] G. J. Pelgrim, R. W. van Hamersvelt, M. J. Willemink, B. T. Schmidt, T. Flohr, A. Schilham, J. Milles, M. Oudkerk, T. Leiner, and R. Vliegenthart, “Accuracy of iodine quantification using dual energy CT in latest generation dual source and dual layer CT,” *European Radiology*, pp. 1–9, 2017.
- [69] H. J. Hwang, E. A. Hoffman, C. H. Lee, J. M. Goo, D. L. Levin, H.-U. Kauczor, and J. B. Seo, “The role of dual-energy computed tomography in the assessment of pulmonary function,” *European journal of radiology*, vol. 86, pp. 320–334, 2017.

- [70] S. canadiennes sur le cancer 2014, *Comité consultatif de la Société canadienne du cancer*. 2014.
- [71] A. Taylor and M. Powell, “Intensity-modulated radiotherapy—what is it ?,” *Cancer Imaging*, vol. 4, no. 2, p. 68, 2004.
- [72] G. Rodrigues, H. Choy, J. Bradley, K. E. Rosenzweig, J. Bogart, W. J. Curran, E. Gore, C. Langer, A. V. Louie, S. Lutz, *et al.*, “Definitive radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer : Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline,” *Practical radiation oncology*, vol. 5, no. 3, pp. 141–148, 2015.
- [73] M.-T. Wu, H.-B. Pan, A. A. Chiang, H.-K. Hsu, H.-C. Chang, N.-J. Peng, P.-H. Lai, H.-L. Liang, and C.-F. Yang, “Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer : comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 178, no. 3, pp. 667–672, 2002.
- [74] M. K. Fuld, A. F. Halaweish, S. E. Haynes, A. A. Divekar, J. Guo, and E. A. Hoffman, “Pulmonary perfused blood volume with dual-energy CT as surrogate for pulmonary perfusion assessed with dynamic multidetector CT,” *Radiology*, vol. 267, no. 3, pp. 747–756, 2013.
- [75] H. Ranu, M. Wilde, and B. Madden, “Pulmonary function tests,” *The Ulster medical journal*, vol. 80, no. 2, p. 84, 2011.
- [76] J. A. Parker, R. E. Coleman, E. Grady, H. D. Royal, B. A. Siegel, M. G. Stabin, H. D. Sostman, and A. J. Hilson, “SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0,” *Journal of Nuclear Medicine Technology*, vol. 40, no. 1, pp. 57–65, 2012.
- [77] M. Bajc, J. Neilly, M. Miniati, C. Schuemichen, M. Meignan, and B. Jonson, “EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy,” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 36, no. 8, pp. 1356–1370, 2009.
- [78] R. Thurnheer, H. Engel, W. Weder, U. Stammberger, I. Laube, E. W. RUSSI, and K. E. Bloch, “Role of lung perfusion scintigraphy in relation to chest computed tomography and pulmonary function in the evaluation of candidates for lung volume reduction surgery,” *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 159, no. 1, pp. 301–310, 1999.

- [79] A. Giordano, M. L. Calcagni, G. Meduri, S. Valente, and G. Galli, “Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postlobectomy residual pulmonary function,” *CHEST Journal*, vol. 111, no. 6, pp. 1542–1547, 1997.
- [80] P. M. B. van Tilburg, H. Stam, H. C. Hoogsteden, and R. J. van Klaveren, “Pre-operative pulmonary evaluation of lung cancer patients : a review of the literature,” *European Respiratory Journal*, vol. 33, no. 5, pp. 1206–1215, 2009.
- [81] S. Elojeimy, I. Cruite, S. Bowen, J. Zeng, and H. Vesselle, “Overview of the Novel and Improved Pulmonary Ventilation-Perfusion Imaging Applications in the Era of SPECT/CT,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 207, no. 6, pp. 1307–1315, 2016.
- [82] C. Won, D. Chon, J. Tajik, B. Q. Tran, G. B. Robinswood, K. C. Beck, and E. A. Hoffman, “CT-based assessment of regional pulmonary microvascular blood flow parameters,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 94, no. 6, pp. 2483–2493, 2003.
- [83] E. A. Hoffman and D. Chon, “Computed tomography studies of lung ventilation and perfusion,” *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol. 2, no. 6, pp. 492–498, 2005.
- [84] C. Van Kuijk, J. L. Grashuis, J. C. M. Steenbeek, H. E. Schütte, and W. T. Trouerbach, “Evaluation of Postprocessing Dual-Energy Methods in Quantitative Computed Tomography : Part 1. Theoretical Considerations.,” *Investigative Radiology*, vol. 25, no. 8, pp. 876–881, 1990.
- [85] A. Lapointe, A. Lalonde, H. Bahig, S. Bedwani, and H. Bouchard, “A robust iodine and non contrast quantification for dual energy CT,” *Medical Physics*, p. Submitted, 2017.
- [86] S. F. Thieme, V. Graute, K. Nikolaou, D. Maxien, M. F. Reiser, M. Hacker, and T. R. C. Johnson, “Dual energy CT lung perfusion imaging—correlation with SPECT/CT,” *European Journal of Radiology*, vol. 81, no. 2, pp. 360–365, 2012.
- [87] R. W. Bauer, C. Frellesen, M. Renker, B. Schell, T. Lehnert, H. Ackermann, U. J. Schoepf, V. Jacobi, T. J. Vogl, and J. M. Kerl, “Dual energy CT pulmonary blood volume assessment in acute pulmonary embolism—correlation with D-dimer level, right heart strain and clinical outcome,” *European Radiology*, vol. 21, no. 9, pp. 1914–1921, 2011.
- [88] X.-R. Cai, Y.-Z. Feng, L. Qiu, Z.-H. Xian, W.-C. Yang, X.-K. Mo, and X.-B. Wang, “Iodine distribution map in dual-energy computed tomography pulmonary artery imaging with rapid

- kVp switching for the diagnostic analysis and quantitative evaluation of acute pulmonary embolism,” *Academic Radiology*, vol. 22, no. 6, pp. 743–751, 2015.
- [89] E. J. Chae, J. B. Seo, Y. M. Jang, B. Krauss, C. W. Lee, H. J. Lee, and K.-S. Song, “Dual-energy CT for assessment of the severity of acute pulmonary embolism : pulmonary perfusion defect score compared with CT angiographic obstruction score and right ventricular/left ventricular diameter ratio,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 194, no. 3, pp. 604–610, 2010.
- [90] M. Meysman, H. Everaert, N. Buls, K. Nieboer, and J. de Mey, “Comparison of ventilation-perfusion single-photon emission computed tomography (V/Q SPECT) versus dual-energy CT perfusion and angiography (DECT) after 6 months of pulmonary embolism (PE) treatment,” *European Journal of Radiology*, vol. 84, no. 9, pp. 1816–1819, 2015.
- [91] F. Pontana, J.-B. Faivre, M. Remy-Jardin, T. Flohr, B. Schmidt, N. Tacelli, V. Pansini, and J. Remy, “Lung perfusion with dual-energy multidetector-row CT (MDCT) : feasibility for the evaluation of acute pulmonary embolism in 117 consecutive patients,” *Academic Radiology*, vol. 15, no. 12, pp. 1494–1504, 2008.
- [92] J. W. Moon, J. P. Bae, H. Y. Lee, N. Kim, M. P. Chung, H. Y. Park, Y. Chang, J. B. Seo, and K. S. Lee, “Perfusion-and pattern-based quantitative CT indexes using contrast-enhanced dual-energy computed tomography in diffuse interstitial lung disease : relationships with physiologic impairment and prediction of prognosis,” *European Radiology*, vol. 26, no. 5, pp. 1368–1377, 2016.
- [93] V. Pansini, M. Remy-Jardin, J.-B. Faivre, B. Schmidt, A. Dejardin-Bothelo, T. Perez, V. Delannoy, A. Duhamel, and J. Remy, “Assessment of lobar perfusion in smokers according to the presence and severity of emphysema : preliminary experience with dual-energy CT angiography,” *European Radiology*, vol. 19, no. 12, pp. 2834–2843, 2009.
- [94] J. Wildberger, M. Niethammer, E. Klotz, S. Schaller, B. Wein, and R. Günther, “Farbkodierte darstellung des lungenparenchyms bei vermuteter lungenembolie mittels mehrschichtspiral-CT,” in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, vol. 173, pp. 289–294, © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, 2001.

- [95] J. E. Wildberger, E. Klotz, H. Ditt, E. Spüntrup, A. H. Mahnken, and R. W. Günther, "Multislice computed tomography perfusion imaging for visualization of acute pulmonary embolism : animal experience," *European Radiology*, vol. 15, no. 7, pp. 1378–1386, 2005.
- [96] L. W. Brady, P. A. Germon, and L. Cander, "The effects of radiation therapy on pulmonary function in carcinoma of the lung," *Radiology*, vol. 85, no. 1, pp. 130–134, 1965.
- [97] I. W. Gayed, J. Chang, E. E. Kim, R. Nuñez, B. Chasen, H. H. Liu, K. Kobayashi, Y. Zhang, Z. Liao, S. Gohar, *et al.*, "Lung perfusion imaging can risk stratify lung cancer patients for the development of pulmonary complications after chemoradiation," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 3, no. 8, pp. 858–864, 2008.
- [98] L. B. Marks, D. P. Spencer, G. W. Sherouse, G. Bentel, R. Clough, K. Vann, R. Jaszczak, R. E. Coleman, and L. R. Prosnitz, "The role of three dimensional functional lung imaging in radiation treatment planning : the functional dose-volume histogram," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 33, no. 1, pp. 65–75, 1995.
- [99] S. M. McGuire, S. Zhou, L. B. Marks, M. Dewhirst, F.-F. Yin, and S. K. Das, "A methodology for using SPECT to reduce intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dose to functioning lung," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 66, no. 5, pp. 1543–1552, 2006.
- [100] K. Lavrenkov, J. A. Christian, M. Partridge, E. Niotsikou, G. Cook, M. Parker, J. L. Bedford, and M. Brada, "A potential to reduce pulmonary toxicity : the use of perfusion SPECT with IMRT for functional lung avoidance in radiotherapy of non-small cell lung cancer," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 83, no. 2, pp. 156–162, 2007.
- [101] Y. Shioyama, S. Y. Jang, H. H. Liu, T. Guerrero, X. Wang, I. W. Gayed, W. D. Erwin, Z. Liao, J. Y. Chang, M. Jeter, *et al.*, "Preserving functional lung using perfusion imaging and intensity-modulated radiation therapy for advanced-stage non-small cell lung cancer," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 68, no. 5, pp. 1349–1358, 2007.
- [102] S. Agrawal, M. K. Raj, S. C. Kheruka, K. M. Das, and S. Gambhir, "Utility of single photon emission computed tomography perfusion scans in radiation treatment planning of locally advanced lung cancers," *Indian Journal of Nuclear Medicine : IJNM : the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India*, vol. 27, no. 1, p. 10, 2012.

- [103] Y. Yin, J.-h. Chen, B.-s. Li, T.-H. Liu, J. Lu, T. Bai, X.-L. Dong, and J.-M. Yu, "Protection of lung function by introducing single photon emission computed tomography lung perfusion image into radiotherapy plan of lung cancer.," *Chinese medical journal*, vol. 122, no. 5, pp. 509–513, 2009.
- [104] B. P. Yaremko, T. M. Guerrero, J. Noyola-Martinez, R. Guerra, D. G. Lege, L. T. Nguyen, P. A. Balter, J. D. Cox, and R. Komaki, "Reduction of normal lung irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer patients, using ventilation images for functional avoidance," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 68, no. 2, pp. 562–571, 2007.
- [105] A. Lapointe, M. Besnier, D. Blais, H. Bahig, J. De Guise, J.-F. Carrier, E. Filion, D. Roberge, and S. Bedwani, "OC-0417 : Functional imaging using dual energy computed tomography and its application in radiation oncology," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 119, pp. S194–S195, 2016.
- [106] H. Bahig, M.-P. Campeau, A. Lapointe, S. Bedwani, D. Roberge, J. de Guise, D. Blais, T. Vu, L. Lambert, C. Chartrand-Lefebvre, *et al.*, "Phase I-II Study of Dual-Energy Computed Tomography (DECT) for Assessment of Pulmonary Function in Radiotherapy Planning," *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 2017.
- [107] M. Bocher, A. Balan, Y. Krausz, Y. Shrem, A. Lonn, M. Wilk, and R. Chisin, "Gamma camera-mounted anatomical X-ray tomography : technology, system characteristics and first images," *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 27, no. 6, pp. 619–627, 2000.
- [108] A. Sotiras, C. Davatzikos, and N. Paragios, "Deformable medical image registration : A survey," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 32, no. 7, pp. 1153–1190, 2013.
- [109] K. Murphy, B. Van Ginneken, J. M. Reinhardt, S. Kabus, K. Ding, X. Deng, K. Cao, K. Du, G. E. Christensen, V. Garcia, *et al.*, "Evaluation of registration methods on thoracic CT : the EMPIRE10 challenge," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 30, no. 11, pp. 1901–1920, 2011.
- [110] B. B. Avants, N. Tustison, and G. Song, "Advanced normalization tools (ANTs)," *Insight j*, vol. 2, pp. 1–35, 2009.

- [111] B. B. Avants, C. L. Epstein, M. Grossman, and J. C. Gee, "Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation : evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain," *Medical Image Analysis*, vol. 12, no. 1, pp. 26–41, 2008.
- [112] G. Song, N. Tustison, B. Avants, and J. C. Gee, "Lung CT image registration using diffeomorphic transformation models," *Medical Image Analysis for the clinic : a grand challenge*, pp. 23–32, 2010.
- [113] Y. Seppenwoolde, S. H. Muller, J. C. Theuws, P. Baas, J. S. Belderbos, L. J. Boersma, and J. V. Lebesque, "Radiation dose-effect relations and local recovery in perfusion for patients with non-small-cell lung cancer," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 47, no. 3, pp. 681–690, 2000.
- [114] J. E. Coggle, B. E. Lambert, and S. R. Moores, "Radiation effects in the lung.," *Environmental health perspectives*, vol. 70, p. 261, 1986.
- [115] J. Theuws, S. Kwa, A. Wagenaar, L. Boersma, E. Damen, S. Muller, P. Baas, and J. Lebesque, "Dose-effect relations for early local pulmonary injury after irradiation for malignant lymphoma and breast cancer," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 48, no. 1, pp. 33–43, 1998.
- [116] L. B. Marks, S. M. Bentzen, J. O. Deasy, J. D. Bradley, I. S. Vogelius, I. El Naqa, J. L. Hubbs, J. V. Lebesque, R. D. Timmerman, M. K. Martel, *et al.*, "Radiation dose-volume effects in the lung," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 76, no. 3, pp. S70–S76, 2010.
- [117] L. Boersma, E. Damen, R. De Boer, S. Muller, R. V. Olmos, C. Hoefnagel, C. Roos, N. Van Zandwijk, and J. Lebesque, "A new method to determine dose-effect relations for local lung-function changes using correlated SPECT and CT data," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 29, no. 2, pp. 110–116, 1993.
- [118] L. Boersma, E. Damen, R. De Boer, S. Muller, C. Roos, R. V. Olmos, N. van Zandwijk, and J. Lebesque, "Dose-effect relations for local functional and structural changes of the lung after irradiation for malignant lymphoma," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 32, no. 3, pp. 201–209, 1994.
- [119] B. Dubray, M. Henry-Amar, J. H. Meerwaldt, E. M. Noordijk, D. O. Dixon, J.-M. Cosset, and H. D. Thames, "Radiation-induced lung damage after thoracic irradiation for Hodgkin's

- disease : the role of fractionation,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 36, no. 3, pp. 211–217, 1995.
- [120] J. Van Dyk, K. Mah, and T. Keane, “Radiation-induced lung damage : dose-time-fractionation considerations,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 14, no. 1, pp. 55–69, 1989.
- [121] T. Yamamoto, S. Kabus, J. Von Berg, C. Lorenz, and P. J. Keall, “Impact of four-dimensional computed tomography pulmonary ventilation imaging-based functional avoidance for lung cancer radiotherapy,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 79, no. 1, pp. 279–288, 2011.
- [122] E. L. Bates, C. M. Bragg, J. M. Wild, M. Q. Hatton, and R. H. Ireland, “Functional image-based radiotherapy planning for non-small cell lung cancer : A simulation study,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 93, no. 1, pp. 32–36, 2009.
- [123] K. Lavrenkov, S. Singh, J. A. Christian, M. Partridge, E. Nioutsikou, G. Cook, J. L. Bedford, and M. Brada, “Effective avoidance of a functional spect-perfused lung using intensity modulated radiotherapy (IMRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC) : an update of a planning study,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 91, no. 3, pp. 349–352, 2009.
- [124] B. B. Avants, N. J. Tustison, G. Song, and J. C. Gee, “ANTs, Advanced Normalization Tools,” 2010.
- [125] M. Staring, M. Bakker, D. Shamonin, J. Stolk, J. Reiber, and B. Stoel, “Towards local estimation of emphysema progression using image registration,” in *SPIE Medical Imaging : Image Processing*, vol. 7259, p. 72590O, 2009.
- [126] A. Lalonde, E. Bär, and H. Bouchard, “A bayesian approach to solve proton stopping powers from noisy multi-energy CT data,” *Medical physics*, 2017.
- [127] S. Kabus, J. von Berg, T. Yamamoto, R. Opfer, and P. J. Keall, “Lung ventilation estimation based on 4d-ct imaging,” in *First International Workshop on Pulmonary Image Analysis*, pp. 73–83, 2008.
- [128] X. Kong, H. X. Sheng, G. M. Lu, F. G. Meinel, K. T. Dyer, U. J. Schoepf, and L. J. Zhang, “Xenon-enhanced dual-energy ct lung ventilation imaging : techniques and clinical applications,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 202, no. 2, pp. 309–317, 2014.

- [129] S. McDonald, P. Rubin, T. L. Phillips, and L. B. Marks, “Injury to the lung from cancer therapy : clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 31, no. 5, pp. 1187–1203, 1995.
- [130] G. Rodrigues, M. Lock, D. D’Souza, E. Yu, and J. Van Dyk, “Prediction of radiation pneumonitis by dose–volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 71, no. 2, pp. 127–138, 2004.
- [131] T. H. Kim, K. H. Cho, H. R. Pyo, J. S. Lee, J. I. Zo, D. H. Lee, J. M. Lee, H. Y. Kim, B. Hwangbo, S. Y. Park, *et al.*, “Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer,” *Radiology*, vol. 235, no. 1, pp. 208–215, 2005.
- [132] J. D. Bradley, A. Hope, I. El Naqa, A. Apte, P. E. Lindsay, W. Bosch, J. Matthews, W. Sause, M. V. Graham, and J. O. Deasy, “A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 69, no. 4, pp. 985–992, 2007.
- [133] R. S. Loganathan, D. E. Stover, W. Shi, and E. Venkatraman, “Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer,” *CHEST Journal*, vol. 129, no. 5, pp. 1305–1312, 2006.
- [134] L. B. Marks and L. R. Prosnitz, “Estimation of normal tissue complication probabilities with three-dimensional technology,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 28, no. 3, pp. 777–779, 1994.
- [135] R. Ireland, B. Tahir, J. Wild, C. Lee, and M. Hatton, “Functional image-guided radiotherapy planning for normal lung avoidance,” *Clinical Oncology*, vol. 28, no. 11, pp. 695–707, 2016.
- [136] A. M. Kumar and J. A. Parker, “Ventilation/perfusion scintigraphy,” *Emergency Medicine Clinics*, vol. 19, no. 4, pp. 957–974, 2001.
- [137] G. Bauman, A. Scholz, J. Rivoire, M. Terekhov, J. Friedrich, A. de Oliveira, W. Semmler, L. M. Schreiber, and M. Puderbach, “Lung ventilation-and perfusion-weighted fourier decomposition magnetic resonance imaging : in vivo validation with hyperpolarized ^3He and dynamic contrast-enhanced MRI,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 69, no. 1, pp. 229–237, 2013.

- [138] F. Lan, J. Jeudy, S. Senan, J. van Sornsen de Koste, W. D'Souza, H.-H. Tseng, J. Zhou, and H. Zhang, "Should regional ventilation function be considered during radiation treatment planning to prevent radiation-induced complications?," *Medical Physics*, vol. 43, no. 9, pp. 5072–5079, 2016.
- [139] Y. Y. Vinogradskiy, R. Castillo, E. Castillo, A. Chandler, M. K. Martel, and T. Guerrero, "Use of weekly 4DCT-based ventilation maps to quantify changes in lung function for patients undergoing radiation therapy," *Medical Physics*, vol. 39, no. 1, pp. 289–298, 2012.
- [140] T. Yamamoto, S. Kabus, C. Lorenz, E. Mittra, J. C. Hong, M. Chung, N. Eclov, J. To, M. Diehn, B. W. Loo, *et al.*, "Pulmonary ventilation imaging based on 4-dimensional computed tomography : comparison with pulmonary function tests and SPECT ventilation images," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 90, no. 2, pp. 414–422, 2014.
- [141] S. Siva, R. Thomas, J. Callahan, N. Hardcastle, D. Pham, T. Kron, R. J. Hicks, M. P. MacManus, D. L. Ball, and M. S. Hofman, "High-resolution pulmonary ventilation and perfusion PET/CT allows for functionally adapted intensity modulated radiotherapy in lung cancer," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 115, no. 2, pp. 157–162, 2015.
- [142] M. Petersilka, H. Bruder, B. Krauss, K. Stierstorfer, and T. G. Flohr, "Technical principles of dual source CT," *European Journal of Radiology*, vol. 68, no. 3, pp. 362–368, 2008.
- [143] T. J. Vrtiska, N. Takahashi, J. G. Fletcher, R. P. Hartman, L. Yu, and A. Kawashima, "Genitourinary applications of dual-energy CT," *American Journal of Roentgenology*, vol. 194, no. 6, pp. 1434–1442, 2010.
- [144] J. M. Kerl, T. Lehnert, B. Schell, B. Bodelle, M. Beeres, V. Jacobi, T. J. Vogl, and R. W. Bauer, "Intravenous contrast material administration at high-pitch dual-source CT pulmonary angiography : test bolus versus bolus-tracking technique," *European Journal of Radiology*, vol. 81, no. 10, pp. 2887–2891, 2012.
- [145] D. Delbeke, R. E. Coleman, M. J. Guiberteau, M. L. Brown, H. D. Royal, B. A. Siegel, D. W. Townsend, L. L. Berland, J. A. Parker, G. Zubal, *et al.*, "Procedure guideline for SPECT/CT imaging 1.0," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 47, no. 7, pp. 1227–1234, 2006.
- [146] G. Landry, M. Gaudreault, W. van Elmpt, J. E. Wildberger, and F. Verhaegen, "Improved dose calculation accuracy for low energy brachytherapy by optimizing dual energy CT imaging

- protocols for noise reduction using sinogram affirmed iterative reconstruction,” *Zeitschrift für Medizinische Physik*, vol. 26, no. 1, pp. 75–87, 2016.
- [147] N. Hünemohr, H. Paganetti, S. Greilich, O. Jäkel, and J. Seco, “Tissue decomposition from dual energy CT data for MC based dose calculation in particle therapy,” *Medical Physics*, vol. 41, no. 6, 2014.
- [148] S. Mangold, S. Gatidis, O. Luz, B. König, C. Schabel, M. N. Bongers, T. G. Flohr, C. D. Claussen, and C. Thomas, “Single-source dual-energy computed tomography : use of mono-energetic extrapolation for a reduction of metal artifacts,” *Investigative Radiology*, vol. 49, no. 12, pp. 788–793, 2014.
- [149] J. L. Wichmann, E.-M. Nöske, J. Kraft, I. Burck, J. Wagenblast, A. Eckardt, C. Frellesen, J. M. Kerl, R. W. Bauer, B. Bodelle, *et al.*, “Virtual monoenergetic dual-energy computed tomography : optimization of kiloelectron volt settings in head and neck cancer,” *Investigative Radiology*, vol. 49, no. 11, pp. 735–741, 2014.
- [150] M. Toepker, C. Czerny, H. Ringl, J. Fruehwald-Pallamar, F. Wolf, M. Weber, O. Ploder, and C. Klug, “Can dual-energy CT improve the assessment of tumor margins in oral cancer?,” *Oral oncology*, vol. 50, no. 3, pp. 221–227, 2014.
- [151] J. Ferda, E. Ferdová, H. Mírka, J. Baxa, A. Bednářová, T. Flohr, B. Schmidt, M. Matějovič, and B. Kreuzberg, “Pulmonary imaging using dual-energy CT, a role of the assessment of iodine and air distribution,” *European Journal of Radiology*, vol. 77, no. 2, pp. 287–293, 2011.
- [152] G. R. Washko, E. Hoffman, and J. J. Reilly, “Radiographic evaluation of the potential lung volume reduction surgery candidate,” *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol. 5, no. 4, pp. 421–426, 2008.
- [153] K. Cederlund, S. Högberg, L. Jorfeldt, F. Larsen, M. Norman, E. Rasmussen, and U. Tylen, “Lung perfusion scintigraphy prior to lung volume reduction surgery,” *Acta Radiologica*, vol. 44, no. 3, pp. 246–251, 2003.
- [154] C. Wyser, P. Stulz, M. Soler, M. Tamm, J. Muller-Brand, J. Habicht, A. P. Perruchoud, and C. T. Bolliger, “Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates,” *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 159, no. 5, pp. 1450–1456, 1999.

- [155] T. Imaeda, M. Kanematsu, S. Asada, M. Seki, E. Matsui, H. Doi, S. Sakai, M. Kokubo, and H. Hirose, “Prediction of Pulmonary Function After Resection of Primary Lung Cancer : Utility of Inhalation-Perfusion SPECT Imaging,” *Clinical Nuclear Medicine*, vol. 20, no. 9, pp. 792–799, 1995.
- [156] E. J. Chae, N. Kim, J. B. Seo, J.-Y. Park, J.-W. Song, H. J. Lee, H. J. Hwang, C. Lim, Y. J. Chang, and Y. H. Kim, “Prediction of postoperative lung function in patients undergoing lung resection : dual-energy perfusion computed tomography versus perfusion scintigraphy,” *Investigative Radiology*, vol. 48, no. 8, pp. 622–627, 2013.
- [157] C. Hodge, W. A. Tomé, S. Fain, S. Bentzen, and M. Mehta, “On the use of hyperpolarized helium MRI for conformal avoidance lung radiotherapy,” *Medical Dosimetry*, vol. 35, no. 4, pp. 297–303, 2011.
- [158] R. H. Ireland, C. M. Bragg, M. McJury, N. Woodhouse, S. FICHELE, E. J. Van Beek, J. M. Wild, and M. Q. Hatton, “Feasibility of image registration and intensity-modulated radiotherapy planning with hyperpolarized helium-3 magnetic resonance imaging for non-small-cell lung cancer,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 68, no. 1, pp. 273–281, 2007.
- [159] C. Fink, M. Puderbach, M. Bock, K.-P. Lodemann, I. Zuna, A. Schmahl, S. Delorme, and H.-U. Kauczor, “Regional lung perfusion : assessment with partially parallel three-dimensional MR imaging,” *Radiology*, vol. 231, no. 1, pp. 175–184, 2004.
- [160] Y. M. Jang, Y.-M. Oh, J. B. Seo, N. Kim, E. J. Chae, Y. K. Lee, and S. Do Lee, “Quantitatively assessed dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease : correlation of perfusion parameters with pulmonary function test and quantitative computed tomography,” *Investigative Radiology*, vol. 43, no. 6, pp. 403–410, 2008.
- [161] K. Ding, J. E. Bayouth, J. M. Buatti, G. E. Christensen, and J. M. Reinhardt, “4dct-based measurement of changes in pulmonary function following a course of radiation therapy,” *Medical Physics*, vol. 37, no. 3, pp. 1261–1272, 2010.
- [162] Y. Ohno, S. Seki, H. Koyama, T. Yoshikawa, S. Matsumoto, D. Takenaka, Y. Kassai, M. Yui, and K. Sugimura, “3d ecg-and respiratory-gated non-contrast-enhanced (CE) perfusion MRI

- for postoperative lung function prediction in non-small-cell lung cancer patients : A comparison with thin-section quantitative computed tomography, dynamic ce-perfusion mri, and perfusion scan,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 42, no. 2, pp. 340–353, 2015.
- [163] R. Wang, S. Zhang, H. Yu, S. Lin, G. Zhang, R. Tang, and B. Qi, “Optimal beam arrangement for pulmonary ventilation image-guided intensity-modulated radiotherapy for lung cancer,” *Radiation Oncology*, vol. 9, no. 1, p. 184, 2014.
- [164] T. Kimura, I. Nishibuchi, Y. Murakami, M. Kenjo, Y. Kaneyasu, and Y. Nagata, “Functional image-guided radiotherapy planning in respiratory-gated intensity-modulated radiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 82, no. 4, pp. e663–e670, 2012.
- [165] S. McGuire, L. Marks, F. Yin, and S. Das, “A methodology for selecting the beam arrangement to reduce the intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dose to the SPECT-defined functioning lung,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 55, no. 2, p. 403, 2009.
- [166] J. St-Hilaire, C. Lavoie, A. Dagnault, F. Beaulieu, F. Morin, L. Beaulieu, and D. Tremblay, “Functional avoidance of lung in plan optimization with an aperture-based inverse planning system,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 100, no. 3, pp. 390–395, 2011.
- [167] B. De Bari, L. Deantonio, J. Bourhis, J. O. Prior, and M. Ozsahin, “Should we include SPECT lung perfusion in radiotherapy treatment plans of thoracic targets? Evidences from the literature,” *Critical reviews in oncology/hematology*, vol. 102, pp. 111–117, 2016.
- [168] K. P. Farr, J. F. Kallehauge, D. S. Møller, A. A. Khalil, S. Kramer, H. Bluhme, A. Morsing, and C. Grau, “Inclusion of functional information from perfusion SPECT improves predictive value of dose–volume parameters in lung toxicity outcome after radiotherapy for non-small cell lung cancer : a prospective study,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 117, no. 1, pp. 9–16, 2015.
- [169] T. Kimura, Y. Doi, T. Nakashima, N. Imano, H. Kawabata, I. Nishibuchi, T. Okabe, M. Kenjo, S. Ozawa, Y. Murakami, *et al.*, “Combined ventilation and perfusion imaging correlates with the dosimetric parameters of radiation pneumonitis in radiation therapy planning for lung cancer,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 93, no. 4, pp. 778–787, 2015.

- [170] R. P. Young, R. J. Hopkins, T. Christmas, P. N. Black, P. Metcalf, and G. Gamble, “COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history,” *European Respiratory Journal*, vol. 34, no. 2, pp. 380–386, 2009.

Annexe A

PHASE I-II STUDY OF DUAL-ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY (DECT) FOR ASSESSMENT OF PULMONARY FUNCTION IN RADIOTHERAPY PLANNING

Houda Bahig

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

*Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis,
Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

Andréanne Lapointe

*Département de physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry (D-428), 2900
boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada*

Stéphane Bedwani

*Département de physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry (D-428), 2900
boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

*Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 rue Saint-Denis,
Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

David Roberge

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

*Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis,
Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

Jacques de Guise

*Imaging and Orthopaedics Research Laboratory, École de Technologie Supérieure, 1100 Rue
Notre-Dame Ouest, Montréal, Québec, H3C 1K3, Canada*

*Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 rue Saint-Denis,
Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

Danis Blais

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

Toni Vu

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

Louise Lambert

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

Carl Chartrand-Lefebvre

*Département de radiologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1560 rue
Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

*Département de médecine nucléaire, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

Édith Fillion

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

(Received 4 April 2017 ; revised 15 June 2017 ; accepted for publication 11 July 2017 ; published 18 July 2017)

A.1. ABSTRACT

Purpose : To quantify lung function based on a dual energy computed tomography (DECT)-derived iodine map in patients treated with radiotherapy for lung cancer, and to assess the dosimetric impact of its integration in radiotherapy planning.

Methods : Patients treated with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for early stage or intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for locally advanced lung cancer were prospectively enrolled in this study. A DECT in treatment position was obtained at time of treatment planning. The relative contribution of each voxel to the total lung function was based on iodine distribution. The composition of each voxel was determined based on a two-material decomposition. DECT-derived lobar function was compared to Single Photon Emission Computed Tomography / Computed Tomography (SPECT/CT). A functional map was integrated in treatment planning system using 6 sub-volumes of increasing iodine distribution levels. Percent lung volume receiving 5Gy (V5), V20 and mean dose (MLD) to whole lungs (anatomical) vs. functional lungs were compared.

Results : 25 patients, including 18 patients with lung cancer treated with SABR and 7 patients with IMRT (locally advanced), were included. Eighty-four percent had chronic obstructive pulmonary disease. Median forced expiratory volume in 1 second was 62% of predicted (29-113%) and median diffusing capacity of the lung for carbon monoxide was 56% (39-91%). There was a strong linear correlation between DECT and SPECT/CT-derived lobar function (Pearson's coefficient correlation $r = 0.89$, $p < 0.00001$). Mean differences in V5, V20 and MLD between anatomical and functional lung volumes were 16% (0-48%, $p = 0.03$), 5% (1-15%, $p = 0.12$) and 15% (1-43%, $p = 0.047$), respectively.

Conclusion : DECT-derived iodine map correlates well with SPECT/CT and its integration in lung treatment planning is associated with significant differences in V5 and MLD to functional lungs. Future work will involve integration of weighted functional volume in the

treatment planning system, along with integration of iodine map for functional lung-sparing IMRT.

A.2. INTRODUCTION

The goal of lung cancer radiotherapy is to administer the prescribed dose to the tumor while minimizing the dose to the surrounding healthy lungs and other organs at risk. Radiation-induced pulmonary toxicities include a wide spectrum of events ranging from subclinical radiological changes to fatal complications of respiratory failure [129]. Rates of clinical radiation pneumonitis (RP) after radiotherapy for lung cancer vary between 5 and 50% in the literature ([130]). In lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR) as well as in conventional radiotherapy, several dose parameters are used to predict the risk of RP, the most commonly used being : mean lung dose (MLD) [116] as well as volume receiving 5 Gy (V5), 20 Gy (V20), 30 Gy (V30) and 60 Gy (V60) [131, 132]. However, these parameters were shown to have a highly variable predictive power for RP risk estimation. This was hypothesised to be due to heterogeneities in patient-related (comorbidities/smoking habits) and treatment-related factors, which significantly decrease the sensitivity of these parameters ([130, 132]. Nonetheless, data from the Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) [116] suggest that there is no threshold below which RP risk is null and highlights the importance of lung-sparing strategies. More than half of lung cancer patients have concomitant pulmonary disease [133], and therefore have reduced and inhomogeneous lung function. Marks et al. [134] showed that exclusion of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) from the QUANTEC analysis was associated with markedly increased sensitivity of lung dose-volume histograms (DVH). This suggested that functional lung volume information may be more useful than anatomical lung volume for these patients. In the context of both 3D conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy (IMRT), functional lung avoidance has been proposed in several feasibility studies [135]. While Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) perfusion scintigraphy is the most studied method for evaluation of relative pulmonary function [136],

in recent years, several alternative methods have emerged, including the use of hyperpolarized gas magnetic resonance imaging (MRI) [137], four-dimensional (4D) CT ventilation maps [138, 139, 140] and 4D positron emission tomography(PET)/CT [141]. These methods have diverse potential advantages in comparison to SPECT/CT, including avoidance of ionizing radiation and improvement of anatomical precision.

Dual-energy computed tomography (DECT) is an advanced imaging technique, recently introduced in radiation oncology. Based on the principle that the use of two different X-ray energies results in an attenuation specific to a given material, this technique has the potential to provide better tissue characterization [142]. This characteristic of the DECT allows for precise voxel-to-voxel determination of iodine partial electronic density, which can be used to derive a regional blood volume map [143]. Our hypothesis is that a DECT-iodine map of the lungs derived from a contrast-injected CT at time of planning would provide precise lung anatomical and functional information. This information can be used at time of treatment planning for a better estimation of delivered dose to functional lung. Compared to previously developed methods, the proposed technique has the advantage of deriving lung function directly from the treatment planning CT, therefore simplifying workflow, at no additional ionising radiation cost. The purpose of the current study was to quantify relative lung function using DECT-iodine map and correlate these results with SPECT/CT (current standard). The secondary objective was to compare whole (anatomical) lung to functional lung dosimetry in patients treated for lung cancer.

A.3. MATERIAL AND METHODS

A.3.1. Patient population

Patients were prospectively enrolled in this study from September 2014 to June 2016. Eligibility criteria included : (1) a clinical diagnosis of lung cancer ; (2) Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0-2 ; (3) planned curative radiotherapy. Exclusion criteria were : previous radiotherapy, iodine allergy or other contra-indications to iodine injection. Patients with locally advanced lung cancer treated with concurrent or sequential

chemotherapy could be included in this study. Baseline work-up included : thoracic computed tomography (CT) scan, bronchoscopy, 18-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomographic (FDG-PET) scan, pulmonary function tests and, when available, histological confirmation. In selected early stage cases where histological confirmation could not be obtained, tumor progression on CT and increased FDG-PET uptake were used to establish the clinical diagnosis of malignancy. All cases were discussed in the context of a multidisciplinary tumor board. The protocol and patient consent form were reviewed and approved by our institutional ethics committee and all patients signed a consent form.

A.3.2. Planning CT, DECT and SPECT/CT

The dual-source DECT available in our department (SOMATOM Definition Flash ; Siemens Healthineers) was used for planning purposes. Planning CT was acquired in supine position, with the arms along the sides. Immobilisation at the time of treatment planning was individualized based on treatment technique and involved a custom vacuum cushion or a double vacuum immobilization device (BodyFix, Elekta, Stockholm, Sweden). All patients had a 2 mm slice thickness single-energy non-contrast four-dimensional (4D) supine planning CT-scan in free breathing. A 3D contrast enhanced DECT in suspended breathing (end-expiration) was subsequently obtained in treatment position, using an angiography protocol for optimal visualisation of lung perfusion [144]. Iopamidol contrast bolus was injected (Isovue 370 mg/mL) in the antecubital vein at a rate of 4 mL / seconds over 16 seconds (total of 64 mL). Immediately after, a 24 mL saline solution with 50% contrast concentration and a 40 mL saline solution were sequentially injected at a rate of 4 mL / sec. DECT was acquired in distal arterial phase, 7 seconds after contrast bolus tracking in the pulmonary trunk [144], with acquisition from inferior to superior direction to limit artefacts caused by contrast accumulation in the superior vena cava and supraclavicular veins. Two sets of spiral CT data were simultaneously acquired with the following parameters : slice thickness of 2 mm, pitch of 0.55, rotation time of 0.28 seconds, collimation of 64×0.6 mm and X-ray tube potentials of 100 kVp and 140Sn kVp (Sn= additional tin filtration), a matrix of 512×512 pixels, a field of view of 50 cm and a voxel size of $1 \times 1 \times 1$ mm³. A Q30 filter kernel was used

for image reconstruction. Care Dose (Siemens Healthineers) technology was used for modulation of tube current in order to maintain constant image quality. All patients also underwent pre-treatment ^{99m}Tc -Technetium macro-aggregated albumin (^{99m}Tc -MAA) SPECT/CT. All studies were performed on a SPECT/CT camera (Discovery NM/CT 670, GE Healthcare) after intravenous administration of ^{99m}Tc -MAA (mean dose of 292 Megabecquerel). The SPECT was acquired in supine position with the arms elevated over the head in order to limit artefact at the thorax [145] and in free breathing, with the following parameters : 20% energy window centered at 140 keV, 60 projections/360°, matrix 128×128 and voxel size $3.45 \times 3.45 \times 3.45 \text{ mm}^3$. SPECT and CT were subsequently fused using rigid co-registration. A low-dose non-enhanced CT was acquired immediately before the perfusion SPECT acquisition, in same position as SPECT and in free breathing. Low dose CT parameters were as follows : slice thickness of 1.25 mm, pitch of 1.375, rotation time of 0.5 s, collimation of $16 \times 0.625 \text{ mm}$ and X ray tube potential of 120 kVp.

A.3.3. Radiotherapy

Patients with early stage lung cancer were treated with either : (1) CyberKnife (CK) near-real time tumor tracking (Synchrony or Xsight Lung, VSI 2013-2014, Accuray, Sunnyvale, CA), or (2) linac-based volumetric arc modulated radiotherapy (RapidArc®, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) using an internal target volume (ITV). Multiplan Treatment planning system (TPS) (Accuray, Sunnyvale, CA) with Monte Carlo calculation algorithm was used for CK plans whereas Eclipse TPS (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) with Analytical Anisotropic Algorithm was used for volumetric arc modulated radiotherapy. Patients with locally advanced disease were treated on a Varian iX linear accelerator and were planned on Eclipse TPS system using Analytical Anisotropic Algorithm. Patients underwent standard treatment planning with optimization on whole lung volume. All patients were treated in free breathing ; motion management involved either tumor tracking for patients treated with robotic SBRT or use of an internal target volume based on 4DCT motion analysis for all other patients. For lower lobe tumors with $> 1 \text{ cm}$ motion treated with an internal target volume, abdominal compression was used as tolerated by the patient. For dosimetric

purposes, whole lung volume was defined as total lung minus planning treatment volume. Dose limits to lungs and other organs at risk were as per RTOG 0236 and RTOG 0813 constraints in SABR, and as per RTOG 0617 in IMRT.

A.3.4. Iodine map vs. SPECT/CT

A radiation oncologist (HB) proceeded to manual segmentation of right upper lobe (RUL), right middle lobe (RML), right lower lobe (RLL), left upper lobe (LUL) and left lower lobe (LLL) on both DECT and SPECT/CT, for each patient (Figure A.1). Using an in-house script (Matlab — MathWorks, Natick, MA), iodine concentration was extracted by determining the iodine partial electron density from each voxel of the lungs, using a two-material decomposition method (contrast agent and lung tissue) [85]. Lung perfusion was hypothesized to be linearly correlated to iodine content in the lung parenchyma. Larger blood vessels were automatically removed using an upper threshold of -250 Hounsfield units, in order to isolate lung parenchyma. Total lung function was defined as the sum of iodine content (in mg/mL) of all the voxels within the lung parenchyma [59]. Relative function of each lung lobe was defined as the sum of iodine content of each voxel in the given lobe divided by the iodine content of the whole lung parenchyma. Similarly, for SPECT maps, relative function of each lobe was defined as the sum of radioactive count per voxel within the given lobe relative to total lung parenchyma count.

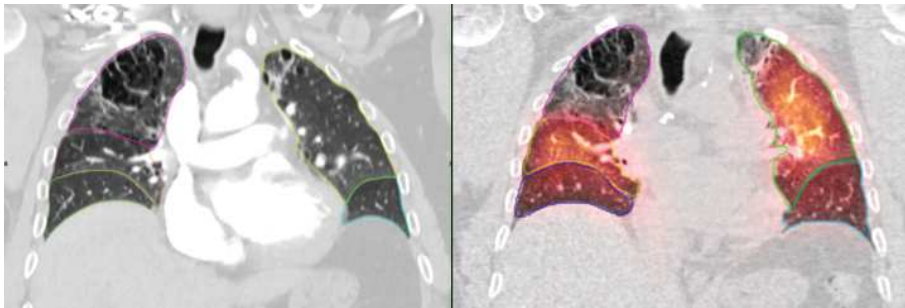


FIGURE A.1. Coronal slice showing manual segmentation of lung lobes on (A) DECT and (B) SPECT/CT. Magenta = right superior lobe; yellow = right middle lobe; blue = right inferior lobe; green = left superior lobe; cyan = left inferior lobe.

A.3.5. Whole lung vs. functional lung dosimetry

Treatment planning data from all patients were digitally transferred to the TPS (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). Because our clinical treatment planning systems do not support weighted volumes, functional lung volume was imported under 6 functional sub-volumes; for each patient, the range from minimum to maximum iodine concentration was subdivided into 6 equal intervals of iodine concentration within the map (Figure A.2). For the entire cohort, mean iodine concentration was 0.2 mg/mL (0.2-0.3), 0.9 mg/mL (0.7-1.1), 1.5 mg/mL (1-1.9), 2.1 mg/mL (1.3-2.5), 2.7 mg/mL (1.7-3.3) and 4.2 mg/mL (3.3-7.6), for sub-volumes 1 to 6. Each of these sub-volumes was considered a structure (organ at risk) with a weighted contribution to whole lung function. Delivered radiation plans (optimised on anatomical lungs) were retrospectively applied to functional sub-volumes. Dose-volume histograms of each sub-volume were added according to their weight, to obtain total functional V5, V20 and mean lung dose (MLD). Standard whole lung V5, V20 and MLD derived from anatomical lungs were also assessed.

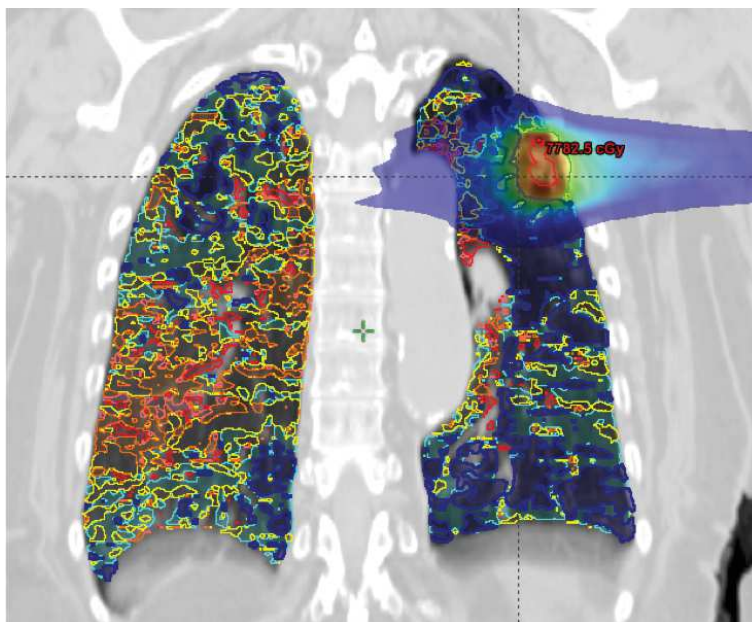


FIGURE A.2. Coronal slice showing lung volume divided into 6 functional sub-volumes with increasing iodine content. Dark blue = least functioning lung; red = most functioning lung; light blue, yellow, orange and pink represent intermediate regions with increasing lung function. PTV (dark green), GTV (red) as well as 5 Gy dose distribution also shown.

A.3.6. Statistics

Pearson coefficient was used to correlate relative function of individual lung lobes derived from SPECT/CT vs. DECT iodine maps. To detect a strong correlation between the 2 methods ($r \geq 0.6$), at a threshold of 5% (for a bilateral test) and with a power of 80%, 24 patients were necessary. Whole lung dosimetry was compared to functional dosimetry using nonparametric Wilcoxon signed rank test for paired sample, with p values $p < 0.05$ considered statistically significant, from two-sided tests. SPSS 24 (IBM, Armonk, NY) was used for statistical analysis.

A.4. RESULTS

A.4.1. Patients and treatments characteristics

Patients and treatment characteristics are summarized in table A. I. In total, 25 patients were prospectively enrolled. Among these, 72% presented early stage lung cancer (TNM stage IA-IB), whereas the remaining 28% had stage IIIA disease. In addition, 68% had non-small cell lung cancer histology, and 1 patient was treated for limited stage small cell lung cancer. Histological confirmation could not be obtained for 7 patients with early stage disease because of poor lung function or a technically difficult biopsy. Eighty-four percent of patients had a prior diagnosis of chronic obstructive lung disease. For the whole group, median percent forced expiratory volume in 1 second (FEV1), absolute FEV1, percent forced vital capacity (FVC), absolute FVC, and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) were 60% (19-131%), 1.2 L (0.4-3.9 L), 76% (45-130), 2.3 L (1.4-4.4) and 56% (39-91%) of predicted, respectively. Mean volume CT dose index for DECT acquisition was 20.2 mGy (4.4-28.8 mGy). All patients with locally advanced disease treated with IMRT received concurrent chemotherapy. SABR and IMRT median dose and fractions were 60 Gy in 3 fractions and 66 Gy in 33 fractions, respectively. Patient and treatment characteristics are summarized in table A. I.

TABLEAU A. I. Patients and treatments characteristics. COPD = Chronic obstructive lung disease; SPECT/CT = Single photon emission computed tomography; SABR = Stereotactic ablative radiotherapy; IMRT = Intensity modulated radiotherapy; Gy = Gray; ITV = Internal target volume; PTV = Planning target volume; n = number.

Patients characteristics		
Median age (years)		69 (53-81)
Gender (n; %)	Female	14 (56%)
	Male	11 (44%)
	NSCLC	17 (68%)
Histology (n; %)	SCLC	1
	N/A	7 (27%)
	IA	16 (64%)
TNM stage (n; %)	IB	2 (8%)
	IIA	7 (28%)
	Inferior lobe	7 (28%)
Localisation (n; %)	Middle lobe	4 (16%)
	Superior lobe	14 (56%)
Pulmonary function	Median FEV1(%)	60 (19-131)
	Median FEV1(L)	1.2 (0.4-3.9)
	Median FVC(%)	76% (45.130)
	Median FVC(L)	2.3 (1.4-4.4)
	Median DLCO (%)	56 (39-91)
COPD (n; %)		21 (84%)
SPECT/CT function	Left lung (%)	45 (21-63)
	Right lung (%)	55 (37-79)
Median time between SPECT/CT and planning CT (days)		11 (1-60)
Treatment characteristics		
SABR (n; %)	ITV technique	15 (84%)
	Tumor tracking	3 (16%)
	Median dose (Gy, range)	60 (50-60)
	Median fractions (n, range)	3 (3-5)
	Median PTV (cm ³)	30 (5-53)
IMRT (n; %)	Median dose (Gy, range)	66 (40-66)
	Median fractions (n, range)	33 (15-33)
	Median PTV (cm ³)	250 (6-1012)
Concurrent CT (n; %)		7 (28%)

A.4.2. DECT-iodine map vs. SPECT/CT for lung function assessment

Mean iodine concentration in whole lungs volume was 1.7 mg/mL (1.1-2.3 mg/mL). Median relative functions for each lung lobe, derived from DECT-iodine map and SPECT/CT,

are detailed in Table A. II. Figure A.3 shows an example of DECT-iodine map and the corresponding SPECT/CT in a patient with COPD and severe functional asymmetry. As shown in Figure A.4, a strong correlation was found between lobar function derived from DECT-iodine map vs. SPECT/CT ($r = 0.89$, $p < 0.00001$). There were only weak correlations between mean iodine value of the overall lung parenchyma and percent FEV1 ($r = 0.38$), absolute FEV1 (L) ($r = 0.49$), percent FVC ($r = 0.28$), absolute FVC (L) ($r = 0.064$) and DLCO ($r = 0.47$).

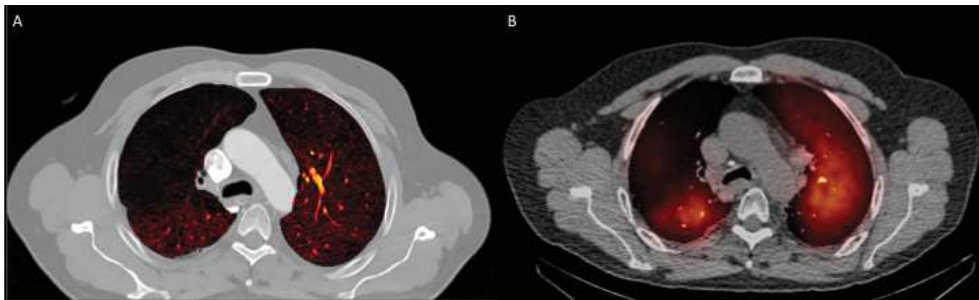


FIGURE A.3. DECT-iodine map (A) and corresponding SPECT/CT map (B) in a patient with known COPD showing a large perfusion deficit in the superior lobe of the right lung.

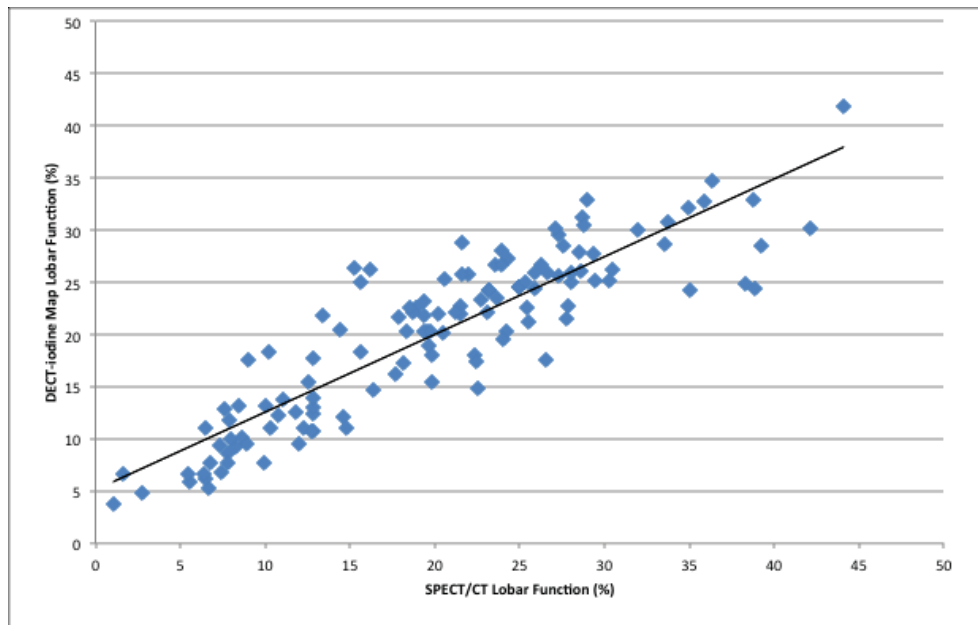


FIGURE A.4. Linear correlation between DECT-iodine map and SPECT/CT lobar function

TABLEAU A. II. Results : DECT vs. SPECT/CT- derived lobar function and summary of whole lung vs. functional lung dosimetry. RUL= Right upper lobe; RML= Right middle lobe; RLL= Right lower lobe; LUL= Left upper lobe; LLL= left lower lobe; WL = Whole lung; FL = Functional lung; n= number of patients; MLD=mean lung dose; Gy= Gray; V5= percent lung volume receiving 5 Gy or more; V20=percent lung volume receiving 20 Gy or more; SABR= stereotactic body radiotherapy; IMRT = intensity modulated radiotherapy.

Median lobar function						
Lobe	DECT iodine map			SPECT/CT		
	Median	Range	Median	Range		
RUL	19%	2-32%	22%	7-30%		
RML	9%	3-15%	10%	5-13%		
RLL	27%	18-44%	25%	18-42%		
LUL	23%	7-36%	26%	10-33%		
LLL	22%	1-42%	20%	4-32%		
Mean lung dosimetry						
	WL	FL	WL	FL	WL	FL
	All patients (n=25)		SABR (n=18)		IMRT (n=7)	
MLD (Gy; range)	5.9 (1.6-17.3)	5.5 (1.1-18.0)	3.3 (1.6-7.5)	5.5 (1.1-18)	12.8 (6.4-17.3)	11.9 (6.3-18.0)
V5 (%; range)	22 (7-60)	21 (5-58)	14 (7-28)	15 (5-25)	42 (26-60)	40 (31-58)
V20(%; range)	9(1-29)	8 (1-31)	4 (1-14)	4 (1-12)	21 (13-29)	20 (12-31)

A.4.3. Whole lung vs. functional lung dosimetry

Table A. II summarizes whole lung vs. functional lung dosimetry (mean MLD, V5 and V20) for the entire cohort, as well as for SABR and IMRT patients specifically. Looking at differences between whole vs. functional lung V5, we find a mean relative variation of +/- 16% (0-102%) and a mean absolute variation of $\pm 3\%$ (0-10%), $p=0.047$. Similarly, for mean relative MLD variation was $\pm 14\%$ (1-58%) and mean absolute MLD variation was 1 Gy (0.0-5.4), $p=0.03$. Lastly, mean relative V20 variation was 6% (1-28%) and mean absolute V20 variation was 1% (0-9%), $p=0.087$. Relative variations in MLD, V5 and V20 between whole lung vs. functional lung dosimetries for each patient are shown in supplementary material. Figure A.3 shows an example of a patient treated with SABR where whole lung dosimetry significantly underestimated dose to functional lung (whole lung V5 of 10% vs. functional lung V5 of 20%). More specifically per treatment technique, mean absolute variation of MLD was 1.5 Gy (0.1-5.4 Gy) in the IMRT group vs. 0.5 Gy (0.0-1.7 Gy) in the SABR group ($p = 0.046$). Mean absolute variation in V20 was 3% (0-9%) in the IMRT group vs. 1% (0-3%)

in the SABR group ($p=0.048$). Mean absolute V5 variation was the same in patients treated with IMRT and SABR (3% (0-10%)).

A.5. DISCUSSION

Although current clinical evidence for the use of DECT in radiotherapy is limited, potential applications in radiotherapy planning are numerous and include more precise dose calculation [146, 147, 29], metal artefact reduction [148] as well as improved tumor delineation and normal tissue characterization [142, 149, 150, 151]. This study is the first report on the use of functional DECT imaging in radiotherapy planning. Single-energy CT differentiates materials based on their attenuation at a specific energy (quantified in Hounsfield Unit). The acquisition of 2 series of images at different energies (usually 80-100 kV and 120-140 kV) exploits the principle of variable energy-dependant photoelectric effect and allows to determine material-specific difference in attenuation between low and high energy acquisitions [142]. With precise material decomposition, it becomes possible to distinguish and quantify different substances such as iodine from the remaining soft tissues on DECT imaging [143]. In the current study, a thoracic DECT in treatment position was used to extract the iodine fraction of each lung voxel, serving as a surrogate for regional blood volume, in order to derive split lung function.

Quantitative radionuclide pulmonary perfusion scintigraphy has been widely studied in the context of pre-operative assessment of parenchymal lung disease [152, 153] and remains the standard for evaluation of relative lung function [154, 155, 79]. Because the combination of SPECT with low dose CT provides better spatial resolution and 3D anatomical information, SPECT/CT was chosen as the standard for the evaluation of lung function in the context of this study. We showed that DECT-iodine maps were strongly correlated with SPECT/CT for lung function assessment. This is in concordance with several studies showing that iodine distribution from DECT could be used to detect perfusion defects in the context of pulmonary embolisms [87, 91, 89, 90, 88] and parenchymal lung disease [93, 92]. Pansini et al. [93] used DECT-iodine maps in 57 patients, including 37 patients

with emphysema ; their study showed that areas of decreased iodine distribution significantly matched areas of emphysema and that the severity of perfusion alteration was correlated with severity of parenchymal destruction. To date, the role of DECT-iodine maps for assessment of pre-operative lung function has been investigated in only one study [156]. In that study, Chae et al. compared pre- and post-operative DECT and perfusion scintigraphy for prediction of post-operative pulmonary function tests [156]. Their group reported a 15% vs. 18% error in post-operative estimation of FEV1 with DECT vs. scintigraphy, respectively, suggesting that DECT may have a higher accuracy. Integration of functional information in lung radiotherapy planning has the potential to better predict lung toxicity as well as to spare most functional lung areas. Use of SPECT/CT-derived function has previously been extensively reported in lung radiotherapy [135, 101, 104]. In recent years, several alternative lung function assessment methods including hyperpolarized gas MRI [157, 158, 159, 160], 4DCT-based ventilation [138, 139, 161], thin section quantitative CT [162] or 4D PET/CT [141] have also been reported in the context of small feasibility studies. Although direct comparison between these studies is limited by the use of widely different methodologies, these studies have reported variable improvements of lung dosimetry parameters with the use of functional-avoidance [141, 158, 121, 163, 164, 165, 166, 122]. In our study, while no functional-avoidance optimisation was performed, dosimetric assessment of standard radiation plan showed that integration of iodine map led to significant differences in V5 and mean dose to anatomic vs. functional lung in both SABR and IMRT. The inaccuracy (over or under-estimation) of actual dose to functional parenchyma could explain, at least partly, the variable predictive power of current whole lung dosimetric parameters [116]. Importantly, the use of functional information has so far never been evaluated in lung SABR. In our study, although absolute dose variations between functional and anatomical dosimetry were larger in the IMRT group, we report that significant variations in V5 and MLD also occur in SABR, suggesting that functional information integration is also important in these patients. In fact, the large number of radiation field entries and the increased conformity of SABR

treatments, along with a pre-selection of non-operable or borderline operable patients with poorer lung function, makes function-sparing SABR particularly appealing.

The clinical benefit of the integration of functional information in IMRT (for locally advanced disease) as well as in SABR (for early stage disease) remains to be demonstrated. In a recent literature review that included 6 clinical studies integrating perfusion SPECT in lung radiotherapy planning, use of functional dosimetry was most beneficial in patients with emphysema or large areas of perfusion deficit and functional dose-volume histograms appeared to improve RP risk estimation [167]. An important prospective study by Farr et al. involving 58 lung cancer patients treated with IMRT showed that SPECT-based functional MLD, V5, V10, V20 and V30 provided superior RP risk estimation compared to the standard whole lung dosimetric counterparts [168]. Similarly, Kimura et al. looked specifically at functional MLD and V20 and reported a strong correlation with development of grade 2 \geq RP [169]. Currently, at least 4 clinical trials assessing the clinical impact of functional information in lung radiotherapy are on-going : 1) a double blind randomized trial evaluating hyperpolarized gas MRI (NCT02002052); 2) a single blind randomized trial using 4DCT (NCT03077854); 3) a feasibility trial on the use of 4DCT ventilation in treatment planning (NCT02528942) and ; 4) a phase II trial investigating SPECT/CT-based functional avoidance for toxicity prediction (NCT02773238).

The use of DECT-iodine map is particularly attractive in radiotherapy as it offers several advantages. First, DECT-iodine map can be derived from a contrast-injected scan in treatment position, and therefore provides perfect fusion with precise anatomical and functional correlation. As contrast-injected scans are routinely obtained at time of radiotherapy planning, notably for central or node-positive tumors, integration of DECT-iodine mapping would be straightforward in the current workflow as it obviates the need for an additional exam in nuclear medicine, which would also increase unnecessary radiation dose. It is estimated that up to 7% of patients with lung cancer have concurrent chronic obstructive lung disease [170] and therefore would have some excepted degree of parenchymal asymmetry. DECT scanners being slowly adopted in radiation oncology (most notably in proton centers),

the DECT-iodine map has the potential to allow global acquisition of functional information in any patient undergoing thoracic radiotherapy ; systematic, individualized plan optimization could then be performed by sparing of the most contributing lung areas. However, an evident downside of this method is the necessary use of iodine contrast, which limits its use in any patients with contra-indications to contrast agent.

This preliminary study on the role of DECT for assessment of lung function in radiotherapy planning has several limitations but should be seen as a first step towards the clinical implementation of this innovative, dose neutral and easily implementable method in the global process of radiotherapy planning. First, as the primary goal was to assess the validity of DECT-based functional information and feasibility of iodine-map integration in planning, this study did not involve planning re-optimization based on lung function. Further clinical data is needed to define if there is a threshold of iodine below which parenchyma needs not to be spared at all. Our use of discrete functional sub-volumes in the treatment planning system decreases the voxel-to-voxel precision of the initial iodine-map. The development of methods allowing the use of weighted volumes in clinically approved TPS is needed for the best use of function-sparing optimization. As current TPS are not conceived for optimization of low doses, early integration could involve selecting beam angles or arcs to pass through less functional lung. Another limitation is the current lack of 4D functional information accounting for respiratory motion. In fact, dose calculation is typically achieved on the average 4DCT whereas DECT was obtained in end-expiratory position. While this likely decreased the precision of the registration, end-expiratory position represents the worst-case scenario for lung dosimetry and is routinely used in our institution for whole lung volume delineation. In addition, the added use of 4DCT could potentially allow for ventilation information. Despite these limitations, this study represents an important step towards the promising clinical use of a simple, low-cost and dose-neutral method for lung function assessment in radiotherapy planning.

A.6. CONCLUSION

We have reported innovative and promising integration of functional DECT imaging in radiotherapy. DECT-iodine maps strongly correlate with standard SPECT/CT for evaluation of differential lung function. The use of functional imaging reveals significant variation in functional dosimetric parameters as compared to standard anatomical dosimetry in SABR and IMRT plans. These discrepancies may partially explain the suboptimal predictive power of standard anatomical DVH parameters and future work will involve integration of weighted functional volumes in the planning process. Such integration should lead to better sparing of lung function in pulmonary radiotherapy.